

**STUDI ETNOBOTANI DAN ANALISIS *IN SILICO* POTENSI TANAMAN
ANTI-KANKER TERHADAP KANKER PAYUDARA HER2 POSITIF
MENGUNAKAN PENDEKATAN *MOLECULAR DOCKING***

(Skripsi)

Oleh

**IKHWAN ISMAIL
NPM 2117061046**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**STUDI ETNOBOTANI DAN ANALISIS *IN SILICO* POTENSI TANAMAN
ANTI-KANKER TERHADAP KANKER PAYUDARA HER2 POSITIF
MENGUNAKAN PENDEKATAN *MOLECULAR DOCKING***

**Oleh
Ikhwan Ismail**

**Skripsi
Sebagai Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

**Pada
Jurusan Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRAK

**STUDI ETNOBOTANI DAN ANALISIS *IN SILICO* POTENSI TANAMAN
ANTIKANKER TERHADAP KANKER PAYUDARA HER2 POSITIF
MENGUNAKAN PENDEKATAN *MOLECULAR DOCKING***

Oleh

IKHWAN ISMAIL

Indonesia memiliki keanekaragaman tanaman herbal obat yang sangat kaya, namun sebagian besar potensinya belum dimanfaatkan secara optimal. Tanaman herbal banyak digunakan masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit, termasuk kanker payudara. Saat ini, pengobatan kanker payudara masih berfokus pada metode konvensional yang memiliki kelemahan seperti efek samping signifikan, tingkat keberhasilan yang rendah, dan biaya tinggi. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengkaji dan mendokumentasikan pemanfaatan tanaman antikanker secara etnobotani serta menganalisis potensi senyawa aktif sebagai kandidat obat kanker payudara. Penelitian dilakukan pada bulan Maret hingga Juli 2025 di lima desa Kecamatan Palas, Kabupaten Lampung Selatan: Desa Bangunan, Bali Agung, Pulau Tengah, Bumi Daya, dan Palas Aji. Kajian etnobotani menggunakan metode studi kasus dengan teknik *snowball sampling* dan wawancara semi terstruktur kepada 25 responden. Identifikasi jenis tanaman dilakukan dengan membandingkan karakter morfologi dan studi literatur, kemudian data dianalisis menggunakan *Frequency of Citation*, *Relative Frequency of Citation*, dan *Use Value* untuk menilai relevansi tanaman bagi masyarakat. Hasil etnobotani menunjukkan 30 spesies tanaman yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional kanker payudara. Lima spesies terpilih dianalisis lebih lanjut melalui simulasi molecular docking untuk menguji potensi senyawa alami sebagai inhibitor protein *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) yang berperan pada kanker payudara HER2 positif. Analisis *in silico* menghasilkan 7 dari 136 senyawa dengan afinitas tertinggi antara $-9,6$ hingga -10 kkal/mol terhadap HER2, temuan ini membuktikan adanya potensi senyawa tersebut sebagai kandidat obat antikanker payudara HER2 positif sekaligus membuktikan keberadaan senyawa antikanker dari tanaman-tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional kanker di masyarakat.

Kata kunci: Etnobotani, *Breast Cancer*, HER2, *in Silico*, *Molecular Docking*.

ABSTRACT

ETHNOBOTANICAL STUDY AND IN SILICO ANALYSIS OF THE ANTICANCER POTENTIAL OF PLANTS AGAINST HER2-POSITIVE BREAST CANCER USING A MOLECULAR DOCKING APPROACH

By

IKHWAN ISMAIL

Indonesia has a very rich diversity of medicinal herbs; however, most of their potential remains underutilized. Herbal plants are widely used by local communities to treat various diseases, including breast cancer. Currently, breast cancer treatment primarily relies on conventional methods that have drawbacks such as significant side effects, low success rates, and high costs. Therefore, this study aims to document the ethnobotanical use of anticancer plants and analyze the potential of their active compounds as candidates for breast cancer drugs. The research was conducted from March to July 2025 in five villages in Palas District, South Lampung Regency: Building Village, Bali Agung, Pulau Tengah, Bumi Daya, and Palas Aji. The ethnobotanical study employed a case study method with snowball sampling and semi-structured interviews involving 25 respondents. Plant identification was performed by comparing morphological characteristics and consulting the literature. The data were analyzed using Frequency of Citation, Relative Frequency of Citation, and Use Value indices to evaluate the relevance of plants to the community. The ethnobotanical results identified 30 plant species frequently used in the traditional treatment of breast cancer. Five selected species were further analyzed through molecular docking simulations to evaluate the potential of their natural compounds as inhibitors of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2), which is involved in HER2-positive breast cancer. In silico analysis identified seven out of 136 compounds with the highest binding affinities ranging from -9.6 to -10 kcal/mol against HER2. These findings demonstrate the potential of these compounds as candidates for HER2-positive breast cancer drugs and confirm the presence of anticancer compounds in plants traditionally used by the community for cancer treatment.

Keywords: Ethnobotany, Breast Cancer, HER2, in Silico, Molecular Docking

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Skripsi : **Studi Etnobotani dan Analisis *in Silico* Potensi Tanaman Antikanker Terhadap Kanker Payudara HER2 Positif Menggunakan Pendekatan *Molecular Docking***

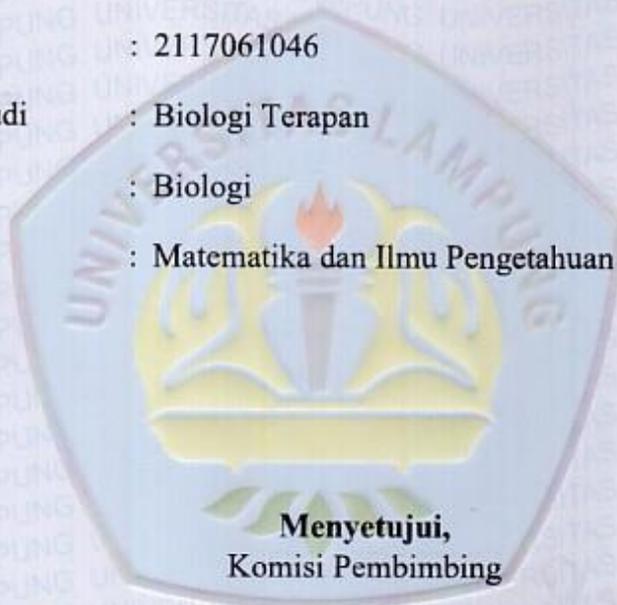
Nama : **Ikhsan Ismail**

NPM : 2117061046

Program Studi : Biologi Terapan

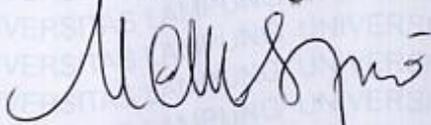
Jurusan : Biologi

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



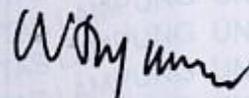
Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing 1



Dr. Mahfut, S.Si., M.Sc.
NIP. 198109092014041001

Pembimbing 2



Prof. Dr. Wawan Sujarwo
NIP. 198503122008121002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Biologi

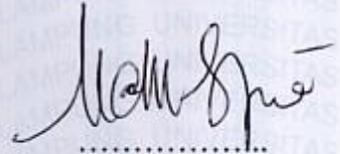


Dr. Jani Master, M.Si.
NIP. 198301312008121001

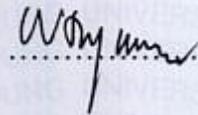
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

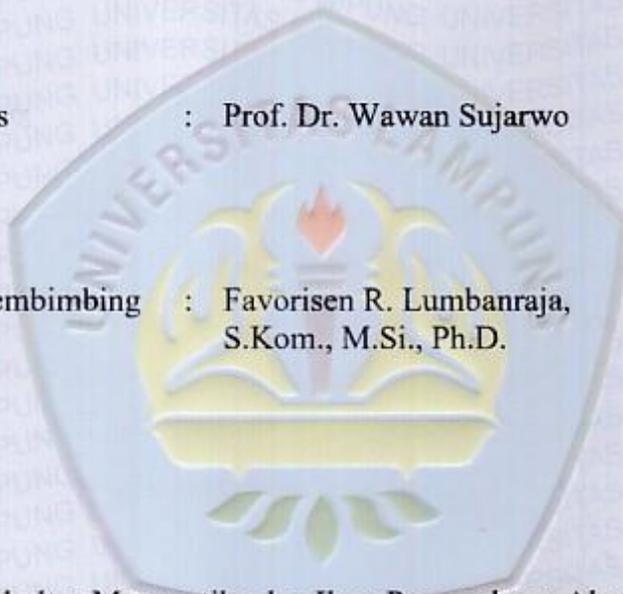
Ketua : Dr. Mahfut, S.Si., M.Sc.



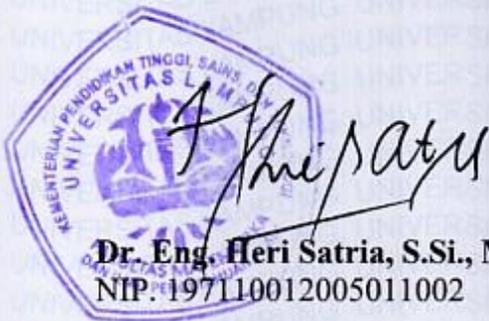
Sekretaris : Prof. Dr. Wawan Sujarwo



Penguji,
Bukan Pembimbing : Favorisen R. Lumbanraja,
S.Kom., M.Si., Ph.D.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.
NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 03 September 2025

SURAT PERTANYAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ikhwan Ismail
NPM : 2117061046
Jurusan : Biologi
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul "**Studi Etnobotani dan Analisis *in Silico* Potensi Tanaman Antikanker Terhadap Kanker Payudara HER2 Positif Menggunakan Pendekatan *Molecular Docking***" adalah hasil karya sendiri berdasarkan pengetahuan dan informasi yang telah saya dapatkan. Skripsi ini tidak berisi material yang telah dipublikasikan sebelumnya atau dengan kata lain hasil plagiat karya orang lain.

Demikian pernyataan ini saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila di kemudian hari terdapat kecurangan dalam skripsi ini, maka saya siap mempertanggungjawabkannya.

Bandar Lampung, 03 September 2025

Yang Menyatakan,



Ikhwan Ismail

NPM. 2117061046

RIWAYAT HIDUP



Ikhwan Ismail, atau akrab disapa Ikhwan, lahir di Pulau Tengah pada tanggal 24 Februari 2003. Penulis merupakan anak dari pasangan Bapak Sumarno dan Ibu Nur Mu'alifah.

Pendidikan dasar ditempuh di SD Negeri Pulau Tengah pada tahun 2009 hingga 2015. Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan di SMP Negeri 2 Sragi pada tahun 2015 hingga 2018, kemudian melanjutkan ke jenjang sekolah menengah atas di SMA Negeri 1 Kalianda pada tahun 2018 hingga 2021.

Pada tahun 2021, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Biologi Terapan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Penulis mengikuti program Merdeka Belajar Kampus Merdeka (MBKM) dalam bentuk Praktik Kerja Lapangan (PKL) dan Magang Mandiri di Balai Pengujian Kesehatan Ikan dan Lingkungan (BPKIL) Serang pada bulan Desember 2023 hingga Februari 2024, dengan judul laporan “**Validasi Metode Pengujian Cemaran Bakteri *Coliform* pada Media Cair**”. Selain itu, penulis juga mengikuti program MBKM Penelitian/Riset di Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN) pada bulan Agustus hingga Desember 2024, yang dilaksanakan di Pusat Riset Ekologi dan Etnobiologi. Penelitian yang dilakukan berjudul “**Studi Etnobotani dan Analisis *in Silico* Potensi Tanaman Antikanker terhadap Kanker Payudara HER2 Positif Menggunakan Pendekatan *Molecular Docking***”.

PERSEMBAHAN

Dengan sepenuh hati, saya persembahkan karya sederhana ini sebagai bentuk penghargaan dan rasa terima kasih kepada:

Bapak, Ibu, dan Kakak saya, yang telah menjadi sosok paling berarti dalam hidup saya. Terima kasih atas kasih sayang, dukungan, dan semangat yang tak pernah putus dalam setiap langkah yang saya tempuh;

Seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dorongan dan motivasi selama proses ini berlangsung;

Para dosen yang telah membimbing dengan tulus, sabar, dan penuh dedikasi hingga saya dapat menyelesaikan studi dan meraih gelar sarjana;

Sahabat dan teman-teman Biologi 21 yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan perkuliahan, berbagi suka dan duka sejak awal hingga saat ini;

Almamater tercinta, Universitas Lampung, yang akan selalu menjadi kebanggaan dalam hidup saya.

MOTTO

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan.”

(QS. Al-Insyirah [94]: 5-6)

“Dream as if you will live forever and live as if you'll die today.”

(One Ok Rock)

“過ちを犯しながら、それを改めないことをこそ、真の過ちという”

To commit a fault and not to change it, that is the true fault

(Analects of Confucius (論語))

“If you were waiting for the opportune moment, that was it.”

(Captain Jack Sparrow)

SANWACANA

Segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan penyertaan-Nya sehingga skripsi ini berhasil diselesaikan. Skripsi dengan judul **“Studi Etnobotani dan Analisis *in Silico* Potensi Tanaman Antikanker Terhadap Kanker Payudara HER2 Positif Menggunakan Pendekatan *Molecular Docking*”** ini disusun sebagai wujud pertanggungjawaban penulis selama melaksanakan pendidikan S1 dan merupakan syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si.) di Universitas Lampung.

Pada kesempatan ini, dengan sepuh hati, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, bimbingan, dan kontribusi berharga selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala perhatian dan motivasi yang tiada henti yang telah menjadi sumber kekuatan dan inspirasi. Ucapan terima kasih secara khusus penulis sampaikan kepada:

1. Orangtua tercinta, Bapak Sumarno, Ibu Nur Mualifah, yang selalu memberikan kasih sayang tanpa batas, dukungan moril dan materiil, serta semangat yang senantiasa menyala, yang menjadi penyemangat utama dalam setiap langkah perjalanan pendidikan ini hingga terselesaikannya skripsi ini;
2. Bapak Dr. Mahfut, S.Si., M.Sc., selaku Pembimbing I yang dengan penuh kesabaran telah meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan, arahan, serta berbagai masukan yang sangat berarti kepada penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi ini;
3. Bapak Prof. Dr. Wawan Sujarwo, selaku Pembimbing II, yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan masukan yang membangun kepada penulis dalam setiap tahapan penelitian dan penulisan skripsi ini;

4. Bapak Favorisen R. Lumbanraja, S.Kom., M.Si., Ph.D. selaku Pembahas, yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan yang berharga demi penyempurnaan penelitian dan penulisan skripsi ini;
5. Ibu Lili Chrisnawati, S.Pd., M.Si., selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan di bangku perkuliahan;
6. Seluruh Dosen Jurusan Biologi FMIPA Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, pengalaman, serta wawasan yang bermanfaat selama masa studi penulis;
7. Ibu Dr. Kusuma Handayani, S.Si., M.Si., selaku ketua program studi S1 Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung;
8. Bapak Dr. Jani Master, S.Si., M.Si., selaku ketua Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung;
9. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung;
10. Ibu Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM, ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung;
11. Kakak terkasih, Mba Ismi Ma`rifah, Mas Muhammad Fauzi, dan Keponakanku tercinta, Khafi Fatih Alvarendra, yang selalu menjadi tempat ternyaman untuk pulang dan sumber semangat tak pernah padam dalam setiap langkah perjalanan ini;
12. Cintaku Sandra Eka Amelia beserta keluarga, yang telah memberikan bantuan, dukungan, kasih sayang, dan motivasi tiada henti selama proses penulisan skripsi ini;
13. Teman seperjuangan: Akbar, Faiz, Imad, Dafa, Made, dan Govan, yang telah memberikan kebersamaan, dukungan, dan semangat yang tak pernah surut selama perjalanan studi hingga penulisan skripsi ini;
14. Rekan-rekan seperjuangan Biologi dan Biologi Terapan Angkatan 2021 yang telah bersama-sama melewati berbagai proses, suka dan duka, sejak awal menjadi mahasiswa baru hingga tahap akhir.

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	viii
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Tujuan	4
1.3. Manfaat	5
1.4. Kerangka Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Etnobotani	7
2.2. Gambaran Umum Lokasi Penelitian	8
2.3. Etnobotani Tanaman Obat Kanker	11
2.4. <i>Frequency of Citation</i> dan <i>Relative Frequency of Citation</i>	12
2.5. Kanker Payudara	13
2.6. <i>Pathway</i> Kanker Payudara	17
2.7. Metode <i>in Silico</i> Dalam Penemuan Obat	19
2.8. Seleksi Senyawa Bioaktif	23
2.9. Prinsip dan Validasi <i>Molecular Docking</i>	27
III. METODE PENELITIAN	31
3.1. Waktu dan Tempat	31
3.2. Alat dan Bahan	31
3.3. Metode Penelitian	32
3.4. Diagram Alir Penelitian	33
3.5. Pelaksanaan Kegiatan	34

3.5.1. Etnobotani	34
3.5.1.1. Penentuan Informan	34
3.5.1.2. Pengambilan Data	35
3.5.1.3. Analisis Data	35
3.5.2. <i>Molecular Docking</i>	36
3.5.2.1. <i>Data Mining</i>	37
3.5.2.2. Seleksi Senyawa Bioaktif	37
3.5.2.3. Preparasi Protein dan Ligan	38
3.5.2.4. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	39
3.5.2.5. Analisis <i>Molecular Docking</i>	40
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1. Profil Informan	41
4.2. Etnobotani Tanaman Antikanker	46
4.3. Analisis <i>in Silico</i>	55
V. KESIMPULAN DAN SARAN	82
5.1. Kesimpulan	82
5.2. Saran	83
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	92

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Batas-batas wilayah Kabupaten Lampung Selatan	8
2. Spesies Tanaman yang Digunakan sebagai Obat Herbal untuk Kanker Payudara di Lima Desa, Kabupaten Lampung Selatan	49
3. Interpretasi konvensional koefisien korelasi pearson	55
4. Karakteristik senyawa fitokimia berdasarkan parameter Lipinski's Rule of 5	56
5. Hasil <i>molecular docking</i> ligan dan HER2.....	64
6. Interaksi HER2 dengan senyawa uji	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Peta Kabupaten Lampung Selatan	9
2. Peta lokasi penelitian (Desa Bali Agung, Bangunan, Bumi Daya, Palas Aji, dan Pulau Tengah).....	10
3. Anatomi Payudara Wanita	14
4. Jenis kanker payudara non-invasif dan invasif	15
5. Jenis-jenis kanker payudara berdasarkan aktivitas molekuler, jenis terapi, dan tipe prognosinya.....	16
6. Model 3D protein HER2	17
7. <i>Pathway</i> kanker payudara	18
8. Mekanisme obat terhadap jalur ER dan HER2	19
9. Tahapan umum molecular docking.....	21
10. Mekanisme kerja protein CYP3A4	25
11. Alur kerja molecular docking.....	28
12. Diagram alir	33
13. Langkah-langkah preparasi protein.....	38
14. Langkah-langkah preparasi ligan	39
15. Persentase informan berdasarkan jenis kelamin	42
16. Distribusi usia informan berdasarkan klasifikasi umur	43
17. Tingkat pendidikan terakhir informan	44
18. Pengelompokan informan berdasarkan pekerjaan	45
19. Persentase dominasi sumber pengetahuan informan.....	46
20. Bagian tanaman yang dimanfaatkan oleh informan sebagai obat herbal kanker payudara	51
21. Distribusi frekuensi metode pengolahan tanaman oleh informan sebagai obat herbal kanker payudara	52
22. Mekanisme pemberian obat herbal kanker payudara oleh informan	53
23. Visualisasi analisis korelasi RFC dan UV	54

24. Perbandingan posisi ligan hasil <i>molecular docking</i> (merah) dengan ligan sebelum <i>molecular docking</i> (Hijau)	63
25. Interaksi pengikatan antara molekul HER2 dengan Lapatinib, Struktur 3D (kiri), interaksi ligan (tengah), dan struktur 2D (kanan). HER2 (hijau) dan Lapatinib (merah tua).....	67
26. Interaksi pengikatan antara molekul HER2 dengan senyawa uji, Struktur 3D (kiri), interaksi ligan (tengah), dan struktur 2D (kanan). HER2 (hijau) dan senyawa uji (merah tua)	68
27. Interaksi pengikatan antara molekul HER2 dengan senyawa uji, Struktur 3D (kiri), interaksi ligan (tengah), dan struktur 2D (kanan). HER2 (hijau) dan senyawa uji (merah tua)	69
28. Interaksi pengikatan antara molekul HER2 dengan Demethoxycurcumin, Struktur 3D (kiri), interaksi ligan (tengah), dan struktur 2D (kanan). HER2 (hijau) dan Demethoxycurcumin (merah tua)	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. <i>Timeline</i> Penelitian.....	93
2. Morfologi Tanaman	94
3. Dokumentasi Kegiatan Wawancara	95
4. Hasil Prediksi <i>Absorption</i> : (<i>Water solubility, Caco2 Permeability, Intestinal absorption (human)</i>), dan substrat/inhibitor P-glycoprotein I/II senyawa uji dan kontrol	96
5. Hasil Prediksi <i>Distribution</i> : (<i>VDss (human)</i> dan <i>Fraction unbound (human) (Fu)</i>), <i>Metabolism</i> :(Substrat/Inhibitor CYP3A4 dan CYP2D6) senyawa uji dan kontrol	99
6. Hasil prediksi <i>Excretion</i> : (<i>Total clearance</i>) dan <i>Toxicity</i> : (Hepatotoksisitas, <i>AMES Toxicity (Mutagenisitas)</i> , <i>hERG Inhibition</i> (Kardiotoksisitas), <i>Oral Rat Acute Toxicity (LD50)</i> , <i>Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)</i> senyawa uji dan kontrol.....	102

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara adalah salah satu masalah kesehatan yang paling serius di seluruh dunia. Data Global Cancer Observatory (Globocan) pada tahun 2022 menyebutkan bahwa kanker payudara merupakan jenis kanker paling umum di seluruh dunia dengan 2,3 juta kasus baru setiap tahunnya, dan menyumbang sekitar 11,6% dari total kasus kanker baru, serta menjadi penyebab 665 ribu kematian. Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat pertama sebagai jenis kanker yang paling banyak terjadi pada wanita, dengan jumlah kasus baru mencapai 68.858 atau sekitar 16,6% dari total 396.914 kasus kanker baru yang terdiagnosis di negara ini. Selain itu, kanker payudara juga menjadi penyebab kematian tertinggi kedua akibat kanker, dengan lebih dari 22.000 kematian setiap tahunnya (Bray *et al.*, 2024).

Secara umum penyebab kanker payudara disebabkan oleh mutasi genetik, ROS, radiasi, dan beberapa bahan kimia atau biologi. Selain itu beberapa faktor- faktor yang meningkatkan risiko terkena kanker payudara adalah usia, jenis kelamin, keturunan, hormon, obesitas, merokok, alkohol dan gaya hidup yang tidak sehat (Garcia-Oliveira *et al.*, 2021). Kanker payudara dibedakan menjadi beberapa jenis. Salah satunya adalah kanker payudara HER2 positif, dimana terjadi ekspresi berlebihan terhadap protein *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) (Vania *et al.*, 2021).

Pengobatan pada kanker payudara secara konvensional dilakukan melalui berbagai pendekatan seperti pembedahan, radioterapi, kemoterapi. Pendekatan pengobatan konvensional radioterapi dan kemoterapi memiliki beberapa kelemahan, yaitu tidak membedakan antara sel normal dan sel kanker, penerapannya disertai dengan efek samping tertentu, yang berkisar dari perubahan gastrointestinal ringan dan mual hingga disfungsi mukosa usus yang parah, toksisitas kardiovaskular, serta gangguan imunitas. Selain itu, menurut Hasanah *et al.*, (2016) mahalnya biaya pengobatan konvensional dan besarnya risiko ketidakberhasilan pengobatan juga turut mendorong beralihnya masyarakat ke pengobatan herbal. Hal ini menjadi alasan peneliti untuk mencari sumber senyawa antikanker yang inovatif dari sumber alami yang dirasa lebih aman, minim efek samping dan terjangkau oleh masyarakat (Garcia-Oliveira *et al.*, 2021). Pada kanker HER2 positif pendekatan pengobatan dilakukan dengan obat yang menargetkan HER2 seperti Trastuzumab, Pertuzumab, Neratinib dan Lapatinib. Obat-obat tersebut bekerja dengan menghambat jalur persinyalan yang mencegah protein HER2 berikatan dengan tirosin kinase, mencegah HER2 berikatan dengan EGFR yang diaktifkan ligan sehingga membentuk heterodimer, ataupun mencegah HER2 berikatan dengan HER2 lainnya dan membentuk homodimer.

Penggunaan herbal sebagai obat tradisional telah diterima secara luas di berbagai negara sejak zaman dahulu, baik negara maju maupun berkembang. Dalam dua dekade terakhir, perhatian global terhadap obat-obatan tradisional semakin meningkat (Hadiq *et al.*, 2024). Selaras dengan hal itu, potensi pengembangan obat herbal di Indonesia sangat tinggi. Akan tetapi, Indonesia memiliki kekayaan tanaman obat yang masih belum dimanfaatkan secara maksimal. Menurut Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM), Indonesia memiliki setidaknya 30 ribu spesies tanaman, di dalamnya terdapat 9.600 spesies tanaman dan hewan yang diketahui memiliki khasiat obat tetapi belum dimanfaatkan sepenuhnya (Aditama, 2024). Dalam hal ini, pendekatan kajian etnobotani yang membahas hubungan antara manusia dan tanaman di sekitarnya perlu untuk membuka pengetahuan tentang tanaman

obat yang digunakan dalam pengobatan tradisional yang ada di masyarakat Indonesia. Provinsi Lampung adalah salah satu provinsi dengan potensi obat herbal yang tinggi, hal tersebut di latar belakanginya keanekaragaman hayati Provinsi Lampung serta adanya akulturasi budaya dari berbagai macam etnis yang ada di Provinsi Lampung. Setiap etnis memiliki tanaman dan cara penggunaannya sebagai obat yang dipercaya memiliki khasiat dalam menyembuhkan penyakit tertentu. Etnis-etnis asli Lampung dan pendatang membawa kebudayaan pengobatan tradisionalnya masing-masing sehingga membuat Provinsi Lampung memiliki beragam tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Penggabungan kebudayaan membuat Lampung kaya akan pengetahuan penggunaan tanaman sebagai obat. Kabupaten Lampung Selatan adalah tempat berkumpulnya banyak etnis dan tempat berkembangnya pengobatan tradisional yang ada di Provinsi Lampung yang jarang sekali digali potensinya. Kecamatan Palas dipilih dengan mempertimbangkan perkembangan pengobatan tradisional serta keberadaan tabib dan pasien kanker payudara di wilayah tersebut.

Pendekatan *in silico* merupakan pendekatan penelitian yang menggunakan simulasi komputasi untuk memprediksi sifat dan perilaku molekul. Dalam penemuan molekul baru yang memiliki potensi obat (*drug discovery*) pendekatan *in silico* saat ini populer digunakan sebelum dilanjutkan ke pengujian *in vitro* ataupun *in vivo*. Pendekatan *in silico* dilakukan dengan biaya yang lebih rendah, waktu pengembangan obat yang lebih singkat, pengolahan data yang lebih banyak, mengurangi ketergantungan pada uji hewan, serta lebih etis dan ramah lingkungan dibandingkan pendekatan *in vitro* atau *in vivo*. Salah satu metode *in silico* yang paling umum digunakan adalah Metode *molecular docking*. yaitu metode simulasi komputasi untuk memprediksi afinitas pengikatan, aktivitas, dan geometri tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada situs aktif suatu protein. Dalam proses *drug discovery*, *molecular docking* digunakan untuk identifikasi awal kandidat obat (*hit identification*) melalui skrining virtual, serta untuk optimasi struktur kandidat obat yang telah ditemukan (*lead optimization*) (Chang *et al.*, 2023).

Dalam penelitian ini metode *molecular docking* dilakukan dalam rangka membuktikan khasiat dari tanaman dari studi etnobotani di Kabupaten Lampung selatan sebagai antikanker dengan cara menemukan dan mengidentifikasi senyawa bioaktif tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat kanker payudara HER2 Positif. Nilai potensi tanaman dilihat berdasarkan aktivitas antara ligan (senyawa bioaktif) dan protein target HER2 serta dibandingkan dengan senyawa obat pembanding yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara HER2 positif.

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji dan mendokumentasikan penggunaan tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional kanker di Kecamatan Palas Kabupaten Lampung Selatan berdasarkan pendekatan etnobotani serta menemukan dan menganalisis senyawa alami dari tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional kanker yang berpotensi sebagai inhibitor protein HER2 pada kanker payudara HER2 positif dengan metode *molecular docking* melalui pendekatan *in silico*.

1.2. Tujuan

Adapun penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengkaji dan mendokumentasikan penggunaan tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional kanker di Kabupaten Lampung Selatan berdasarkan pendekatan etnobotani.
2. Menemukan dan menganalisis senyawa alami dari tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional kanker yang berpotensi sebagai inhibitor protein HER2 pada kanker payudara dengan metode *molecular docking* secara *in silico*.

1.3. Manfaat

Adapun manfaat penelitian ini adalah:

1. Penelitian ini dapat digunakan sebagai pengetahuan awal tentang penggunaan tanaman dalam pengobatan tradisional kanker di Kabupaten Lampung Selatan.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai pengetahuan dan acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai senyawa potensial obat sebagai inhibitor protein HER2.
3. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar kajian dari pengembangan obat terhadap kanker payudara untuk dibuktikan lebih lanjut melalui analisis *in vitro* dan *in vivo*.

1.4. Kerangka Penelitian

Penggunaan tanaman herbal sebagai obat tradisional banyak dilakukan oleh masyarakat Indonesia khususnya Provinsi Lampung, pengobatan tradisional diposisikan sebagai pilihan alternatif dari pengobatan penyakit-penyakit kronis karena efeknya berlaku dalam jangka panjang dan dianggap lebih minim risiko dan alami dibandingkan pengobatan modern. Salah satu penyakit kronis yang banyak diderita masyarakat di Indonesia adalah kanker. Dari sekian banyak jenisnya, kanker payudara memiliki tingkat kejadian penyakit kanker tertinggi di Indonesia per tahun 2022 dengan 68.858 kasus. Pengobatan kanker payudara konvensional saat ini dilakukan melalui pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi yang dirasa memiliki risiko dan efek samping yang mengganggu, oleh karena itu pengobatan kanker terus berkembang dengan pencarian senyawa-senyawa alami sebagai alternatif baru dalam pengobatan kanker. Dalam rangka menemukan dan mengidentifikasi tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional kanker, dilakukan penelitian dengan pendekatan etnobotani untuk

menghimpun informasi-informasi tanaman yang digunakan oleh masyarakat dalam pengobatan kanker dengan metode *snowball sampling*, kemudian untuk membuktikan potensi antikanker dalam tanaman dilakukan *molecular docking* dari senyawa alami dalam tanaman dengan protein yang berperan dalam proliferasi kanker payudara yaitu HER2.

Analisis aktivitas senyawa alami diawali dengan mendapatkan data senyawa alami dari sumber literatur yang ada. Dilanjutkan dengan mendapatkan data model 3D dan SMILES senyawa alami, mendapatkan data model 3D protein target dan preparasi protein target, seleksi senyawa alami dalam tanaman *Curcuma zedoaria* untuk membandingkan fisikokimia, farmakokinetik, solubilitas, lipofilisitas, dan *drug likeness* serta toksisitasnya. Seleksi senyawa dilakukan dengan *Lipinski's Rule of Five Parameters*. Setelah itu, senyawa yang lulus seleksi kemudian dilakukan simulasi *molecular docking*. Hubungan antara protein target dan ligan divisualisasikan untuk menggambarkan hubungan antar keduanya. interaksi kemudian dianalisis dan dibandingkan dengan senyawa obat inhibitor protein HER2 yang berperan sebagai kontrol, senyawa dengan hasil terbaik kemudian dipilih sebagai bukti efektivitas dan potensi dari tanaman antikanker terhadap kanker payudara HER2 positif.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Etnobotani

Etnobotani adalah istilah yang berasal dari dua kata, yaitu "etnologi," yang merujuk pada studi tentang budaya, dan "botani," yang berarti studi tentang tumbuhan. Dengan demikian, etnobotani dapat didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari bagaimana suatu etnis atau suku tertentu memanfaatkan tumbuhan untuk memenuhi kebutuhan mereka, baik dalam hal sandang, pangan, maupun obat-obatan (Suproborini *et al.*, 2018).

Etnobotani memiliki peran yang signifikan dalam penemuan tanaman obat yang berkhasiat untuk kesehatan. Tanaman obat adalah jenis tanaman yang memiliki khasiat untuk menyembuhkan berbagai penyakit, meningkatkan daya tahan tubuh, serta memperbaiki organ yang mengalami kerusakan. Dengan meningkatnya biaya pengobatan dan harga obat-obatan kimia saat ini, penggunaan obat tradisional berbasis tanaman menjadi semakin penting dan relevan. Obat tradisional ini tidak hanya menawarkan alternatif yang lebih terjangkau tetapi juga berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai solusi dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat (Efremila *et al.*, 2015; Yustika *et al.*, 2022).

2.2. Gambaran Umum Lokasi Penelitian

Kabupaten Lampung Selatan adalah satu-satunya Kabupaten di Provinsi Lampung yang memiliki wilayah administrasi yang terletak antara $105^{\circ}14'$ hingga $105^{\circ}45'$ Bujur Timur dan $5^{\circ}15'$ hingga 6° Lintang Selatan. Sama seperti wilayah lain di Indonesia, Lampung Selatan beriklim tropis. Terletak di ujung selatan Pulau Sumatera (**Tabel 1**). Kabupaten ini memiliki pelabuhan di Kecamatan Bakauheni yang menjadi tempat transit antara Pulau Jawa dan Sumatera. Jarak antara Pelabuhan Bakauheni dan Merak adalah sekitar 29 km dengan waktu penyeberangan kapal sekitar 2-2,5 jam. Selain pelabuhan, Lampung Selatan juga memiliki bandara, yaitu Bandara Radin Inten II yang terletak di Kecamatan Natar. Luas wilayah Kabupaten Lampung Selatan adalah 2.109,74 km² dengan jumlah penduduk sekitar 972.579 jiwa (LSDA, 2016). Pusat pemerintahan Kabupaten ini berada di Kota Kalianda. Wilayah administrasi Lampung Selatan terdiri dari 17 kecamatan, 256 desa, dan 4 kelurahan (**Gambar 1**) (Diskominfo, 2018).

Tabel 1. Batas-batas wilayah Kabupaten Lampung Selatan (Diskominfo, 2018)

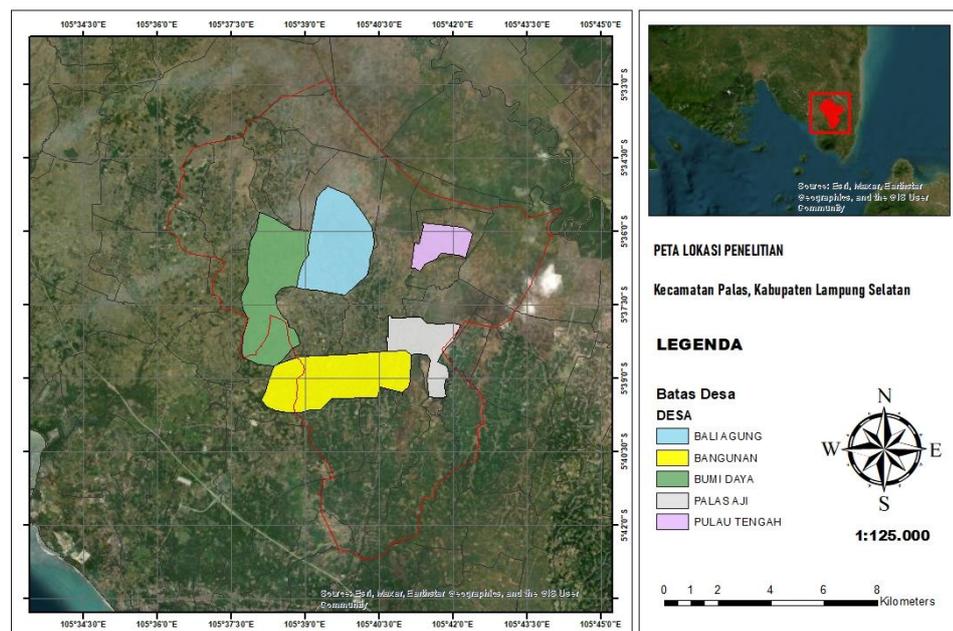
Sebelah Utara	:	Berbatasan dengan wilayah Kabupaten Lampung Tengah dan Lampung Timur;
Sebelah Selatan	:	Berbatasan dengan Selat Sunda;
Sebelah Barat	:	Berbatasan dengan wilayah Kabupaten Pesawaran dan Kota Bandar Lampung;
Sebelah Timur	:	Berbatasan dengan Laut Jawa.



Gambar 1. Peta Kabupaten Lampung Selatan (Diskominfo, 2022).

Secara garis besar, penduduk Kabupaten Lampung Selatan terbagi menjadi dua kelompok utama: penduduk asli Lampung dan pendatang. Suku Lampung Peminggir, sebagai bagian dari penduduk asli, umumnya mendiami wilayah pesisir seperti Kecamatan Penengahan, Kalianda, dan Katibung. Sementara itu, sub-suku Lampung lainnya tersebar di berbagai kecamatan di seluruh Kabupaten Lampung Selatan. Penduduk Kabupaten Lampung Selatan terdiri dari berbagai suku bangsa dari seluruh Indonesia, termasuk yang berasal dari

daerah-daerah seperti Aceh, Sumatera Utara, Sumatera Barat, Sumatera Selatan, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Bali, dan Sulawesi. Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Bali, Sulawesi, Sumatera Selatan, Sumatera Barat, Sumatera Utara, dan Aceh. Orang Jawa merupakan penduduk pendatang terbesar di Lampung Selatan. Kehadiran yang signifikan ini dikaitkan dengan faktor-faktor sejarah, termasuk inisiatif-inisiatif kolonisasi masa kolonial Belanda dan program-program transmigrasi pasca kemerdekaan, di samping migrasi sukarela. Asal-usul penduduk Lampung Selatan yang beragam juga disebabkan oleh garis pantainya yang panjang, yang telah menarik para nelayan dari berbagai daerah, seperti pantai selatan Jawa dan Sulawesi Selatan, yang berkontribusi terhadap heterogenitas penduduk (Diskominfo, 2018).



Gambar 2. Peta lokasi penelitian (Desa Bali Agung, Bangunan, Bumi Daya, Palas Aji, dan Pulau Tengah) (Dokumentasi Pribadi, 2025).

Kecamatan Palas (**Gambar 2**), yang terletak di timur laut Kalianda (ibukota Kabupaten Lampung Selatan), merupakan hasil pemekaran dari Kecamatan Penengahan. Pada tahun 2012, wilayah ini berpenduduk 54.352 jiwa.

Topografinya didominasi oleh dataran seluas 173,56 km², yang dimanfaatkan sebagai lahan pertanian padi dan palawija, dengan sistem tadah hujan. Kecamatan Palas diresmikan melalui Surat Keputusan Menteri Dalam Negeri tahun 1974, dengan pusat pemerintahan di Bangunan yang meliputi 28 desa. Pada tahun 2002, terjadi pemekaran wilayah di Kecamatan Palas. Batas-batas wilayahnya adalah sebagai berikut: Kecamatan Jabung (Lampung Timur) di utara, Kecamatan Penengahan di selatan, Kecamatan Way Panji dan Kalianda di barat, dan Kecamatan Sragi di timur 1. Secara administratif, Kecamatan Palas terdiri dari 21 desa/kelurahan: Tanjung Sari, Bangunan, Sukaraja, Suka Mulya, Sukabakti, Palas Pasemah, Palas Jaya, Pulau Tengah, Bandan Hurip, Palas Aji, Rejo Mulyo, Bali Agung, Bumi Daya, Bumi Restu, Tanjung Jaya, Bumi Asih, Mekar Mulya, Pematang Baru, Kalirejo, Bumi Asri, dan Pulau Jaya (Diskominfo, 2018).

2.3. Etnobotani Tanaman Obat Kanker

Perkembangan studi etnobotani di Indonesia terhadap penggunaan tanaman sebagai obat kanker menghasilkan pengetahuan tentang jenis tanaman yang dimanfaatkan. Studi etnobotani yang pernah diterapkan pada masyarakat Lahat Sumatra Selatan menggunakan tanaman seperti lengkuas (*Alpinia galanga* L), buah naga merah (*Hylocereus costaricensis*), sambiloto (*Andrographis paniculata*), dan rosella (*Hibiscus sabdariffa* L) sebagai obat kanker (Rizal *et al.*, 2021). Setidaknya ada 15 jenis tanaman asli Indonesia yang mempunyai potensi sebagai antikanker yaitu jinten hitam (*Nigella sativa* L), kemangi (*Ocimum sanctum* L), temu putih (*Curcuma zedoaria* (Berg) Roscoe), temu kunci (*Boesenbergia rotunda* (L) Mansf), sirsak (*Annona muricata* L), daun gude (*Cajanus cajan*), temu kunci (*Boesenbergia pandurata*) akar tempuyung (*Sonchus arvensis* L), jahe (*Zingiber officinale* L), mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl), sanrego (*Lunasia amara*), lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet* L), jambu air (*Eugenia aquea* Burm F), adas (*Foeniculum Vulgare*), dan bunga rosemary (*Rosmarinus*

officinalis) (Siwi *et al.*, 2019). Selain itu, studi etnobotani yang dilakukan di Taman Nasional Way Kambas Lampung Timur tercatat beberapa jenis tanaman seperti pepaya (*Carica papaya* L), brotowali (*Tinospora cordifolia* (Willd)), mengkudu (*Morinda citrifolia* L), dan lidah buaya (*Aloe vera* (L) Burm.f) digunakan dalam mengobati kanker (Yudiyanto *et al.*, 2022).

Penggunaan tanaman antikanker seringkali digunakan dalam bentuk jamu dengan berbagai campuran tanaman atau satu tanaman saja, beberapa tanaman yang paling banyak digunakan adalah kunyit putih (*Curcuma zedoaria*), rumput mutiara (*Hedyotis corymbosa*), umbi bidara upas (*Merremia mammosa* Hall.f), sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), keladi tikus, temu mangga, benalu, sirsak (*Annona muricata* Linn), dan daun dewa (*Gynura segetum* (Lour). Merr). Penerapan terapi tumor dengan jamu yang diteliti pada penelitian sebelumnya, mengambil data dari 71 pasien kanker di Banten, DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Bali dan Sulawesi Selatan menyimpulkan data *quality of life* yang meningkat dengan 76% membaik, 20% tetap dan 0% memburuk setelah terapi. Banyaknya spesies tanaman yang digunakan dan tingginya kemungkinan hidup pasien menggambarkan tingginya potensi dari tanaman asli Indonesia yang dapat dikembangkan sebagai obat kanker (Hasanah & Widowati, 2016).

2.4. Frequency of Citation dan Relative Frequency of Citation

Frequency of Citation (FC%) dihitung dengan rumus berikut: $FC\% = (\text{Jumlah x suatu spesies tertentu disebutkan}) / (\text{total jumlah} \times \text{semua spesies disebutkan}) \times 100\%$. Dengan kata lain, FC% mengukur seberapa sering spesies tertentu muncul dalam konteks yang lebih luas dari semua spesies yang dicatat. Sementara itu, *Relative Frequency of Citation* (RFC), yang dikembangkan oleh Tardío dan Pardo-De-Santayana pada tahun 2008, dievaluasi dengan cara membagi jumlah informan yang menyebutkan penggunaan spesies tersebut (yang diwakili oleh FC%) dengan total jumlah

informan yang berpartisipasi dalam survei (N). Indeks RFC ini memberikan gambaran tentang seberapa umum suatu tanaman dianggap berguna oleh masyarakat. Nilai RFC berkisar dari “0”, yang menunjukkan bahwa tidak ada informan yang menganggap tanaman tersebut berguna, hingga “1”, yang berarti semua informan merujuk pada tanaman itu sebagai berguna. Dengan demikian, rumus untuk menghitung RFC adalah $RFC = FC/N$. Indeks ini sangat berguna dalam kajian etnobotani untuk menilai pentingnya suatu spesies dalam konteks budaya lokal (Dery *et al.*, 2023).

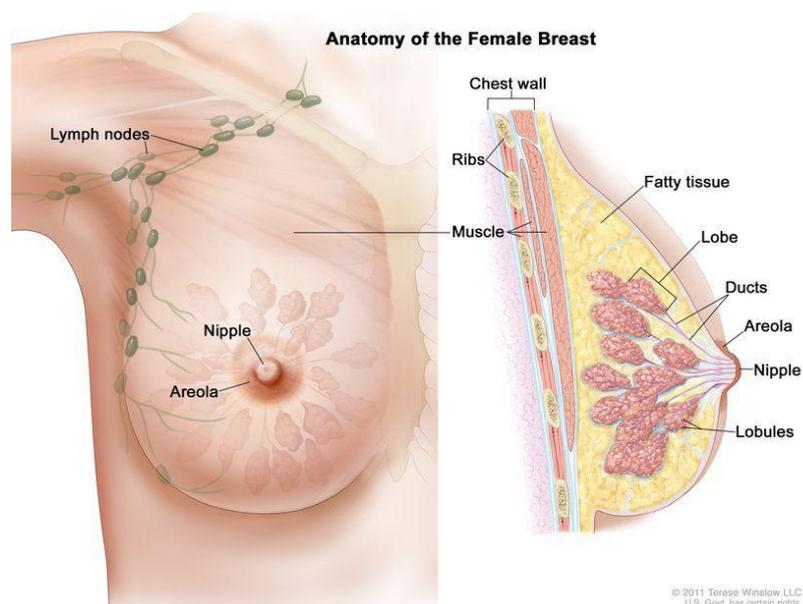
2.5. Kanker Payudara

Payudara merupakan organ kelenjar yang terletak pada dinding anterior toraks dan terdiri atas jaringan kelenjar, jaringan lemak, serta jaringan ikat yang disokong oleh sistem vaskular dan limfatik. Struktur fungsional payudara tersusun atas lobus dan lobulus yang mengandung alveoli, tempat produksi susu, yang terhubung oleh sistem duktus laktiferus menuju puting susu (Bistoni & Farhadi, 2015). Dalam konteks patologis, terutama kanker payudara, jaringan epitel yang melapisi duktus dan lobulus merupakan lokasi utama terjadinya transformasi sel abnormal. Selain itu, sistem limfatik payudara, terutama yang mengalir ke kelenjar getah bening aksila dan parasternal, menjadi jalur utama penyebaran sel kanker (metastasis) (Zubair *et al.*, 2021).

Kanker payudara adalah kelompok tumor yang beragam yang ditandai dengan perbedaan signifikan dalam diagnosis klinis, morfologi, karakteristik molekuler, aktivitas biologis, dan respons terhadap terapi. Meskipun telah ada kemajuan dalam pemahaman dan pengobatan kanker payudara, kanker payudara tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting dan terus menghadirkan tantangan yang signifikan di seluruh dunia. Diagnosis kanker payudara telah ada sejak 3500 tahun yang lalu dimana penyakit ini telah diklasifikasikan berdasarkan tanda dan gejala yang terlihat. Pada pertengahan

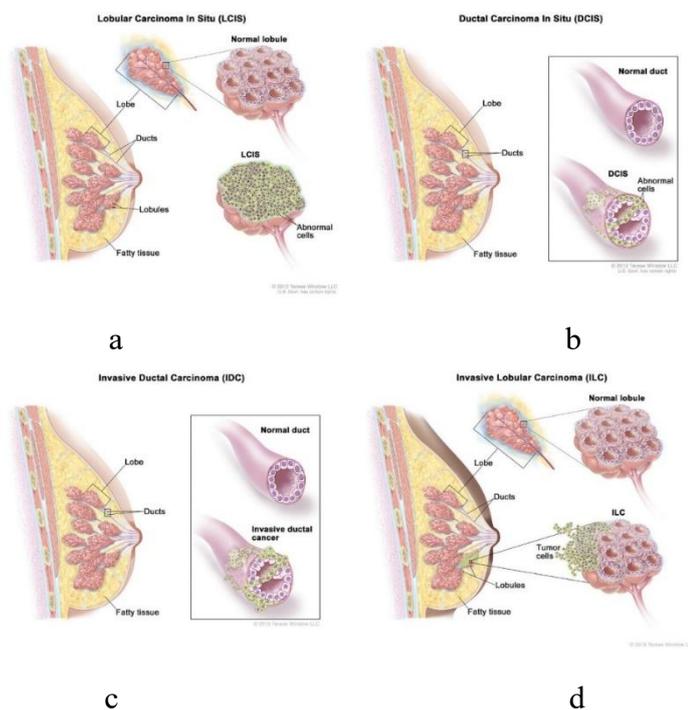
abad ke-18 diketahui bahwa kanker merupakan penyakit yang berkembang secara bertahap, menyebabkan usulan untuk melakukan pengangkatan bedah awal terhadap tumor payudara sebelum menyebar ke jaringan sehat lainnya. Mastektomi (pembedahan) terus menjadi pengobatan utama untuk kanker payudara hingga paruh kedua abad ke-20. Hingga saat itu, pemeriksaan patologis jaringan payudara yang diangkat lebih banyak berfungsi untuk mengonfirmasi diagnosis tanpa adanya perkembangan dari studi pengobatan penyakit tersebut (Girithar *et al.*, 2023).

Kanker payudara digolongkan menjadi bentuk non invasif dan invasif berdasarkan pada perilaku sel kanker dan penyebarannya. Kanker payudara umumnya berkembang dalam kelenjar susu (lobulus) dan saluran air susu (ductal) (**Gambar 3**). Kanker payudara non invasif juga dikenal sebagai carcinoma in situ. Jenis in situ dibedakan menjadi *ductal carcinoma in situ* (DCIS) dan *lobular carcinoma in situ* (LCIS) (**Gambar 4a dan b**). Kanker payudara jenis ini hanya berkembang di dalam suatu jaringan lobulus untuk LCIS dan ductal untuk DCIS serta tidak keluar atau menyebar ke jaringan lainnya. Kanker payudara in situ berpeluang untuk berkembang menjadi kanker payudara invasif (Wang *et al.*, 2024).



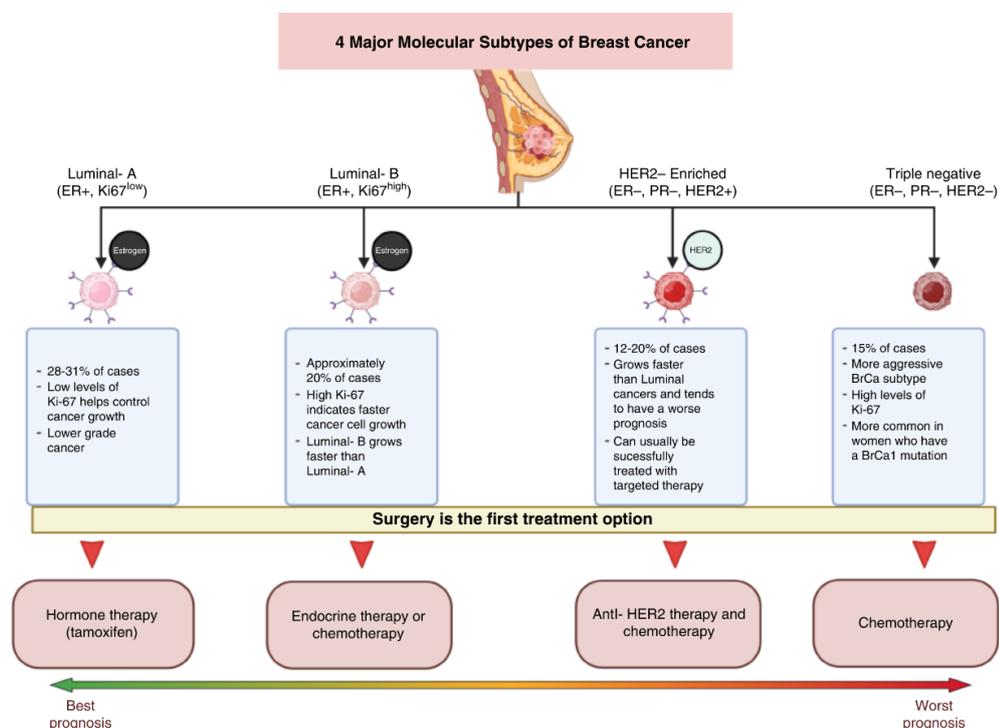
Gambar 3. Anatomi payudara wanita (Winslow, 2011).

Invasive Breast Cancers (IBC) mencakup berbagai jenis tumor yang menunjukkan variasi dalam presentasi klinis, perilaku, dan morfologi. World Health Organization (WHO) mengidentifikasi setidaknya 18 jenis histologis kanker payudara yang berbeda untuk IBC termasuk *invasive lobular carcinoma* (ILC) dan *invasive ductal carcinoma* (IDC) (**Gambar 4c dan d**). *Invasive breast cancer of no special type* (NST), yang sebelumnya dikenal sebagai IDC, merupakan sub-kelompok yang paling umum, dengan prevalensi antara 40–80%. Tipe ini didiagnosis sebagai tumor yang tidak dapat diklasifikasikan ke dalam salah satu tipe histologis khusus. Sekitar 25% dari IBC menunjukkan pola pertumbuhan dan fitur sitologis yang khas, sehingga diakui sebagai subtipe spesifik, seperti karsinoma lobular invasif, tubular-mucinous A, mucinous B, dan neuroendocrine (Łukasiewicz *et al.*, 2021).



Gambar 4. Jenis kanker payudara non-invasif dan invasif. a. *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS) (Winslow, 2012), b. *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) (Winslow, 2012), c. *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) (Winslow, 2015), d. *Invasive Lobular Carcinoma* (ILC) (Winslow, 2019).

Klasifikasi molekuler kanker payudara pada **Gambar 5** adalah klasifikasi tanpa mempertimbangkan subtipe histologis, mengelompokkan IBC menjadi subtipe molekuler berdasarkan tingkat ekspresi gen mRNA. Pada tahun 2000, Perou *et al.*, mengidentifikasi 4 subtipe molekuler dari data ekspresi gen *microarray* dalam sampel 38 kanker payudara: Luminal, HER2-enriched, Basal-like (*Triple-Negative Breast Cancer*), dan *Normal Breast-like*. Penelitian lebih lanjut memisahkan kelompok Luminal menjadi dua subkelompok (Luminal A dan B). Subtipe *normal breast-like* kemudian dihapus karena dianggap sebagai hasil kontaminasi sampel oleh kelenjar payudara normal (Łukasiewicz *et al.*, 2021)



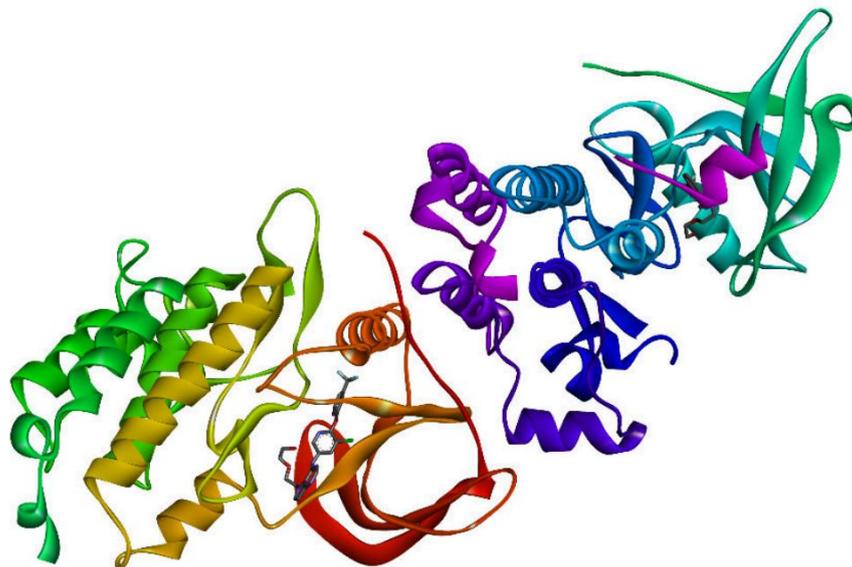
Gambar 5. Jenis-jenis kanker payudara berdasarkan aktivitas molekuler, jenis terapi, dan tipe prognosisnya (Girithar *et al.*, 2023).

Biomarker prognostik dalam kanker payudara meliputi beberapa indikator penting. *Estrogen Receptor* (ER) ditemukan pada 70–75% karsinoma payudara invasif dan berperan dalam pemilihan terapi endokrin, di mana ekspresi tinggi ER biasanya berkaitan dengan hasil klinis yang lebih baik. *Progesterone Receptor* (PR) juga berhubungan positif dengan kelangsungan

hidup secara keseluruhan dan waktu kekambuhan, meskipun nilai prediktifnya masih kontroversial. Ekspresi HER2 yang terdapat pada 12–20% kanker payudara, berfungsi dalam pemilihan manajemen yang tepat dan terkait dengan hasil klinis yang buruk. Ki-67 adalah penanda proliferasi sel yang mencerminkan agresivitas kanker, sementara Mib1, yang berkaitan dengan Ki-67, juga berfungsi sebagai *biomarker* diagnostik (Rakha *et al.*, 2023).

2.6. *Pathway* Kanker Payudara

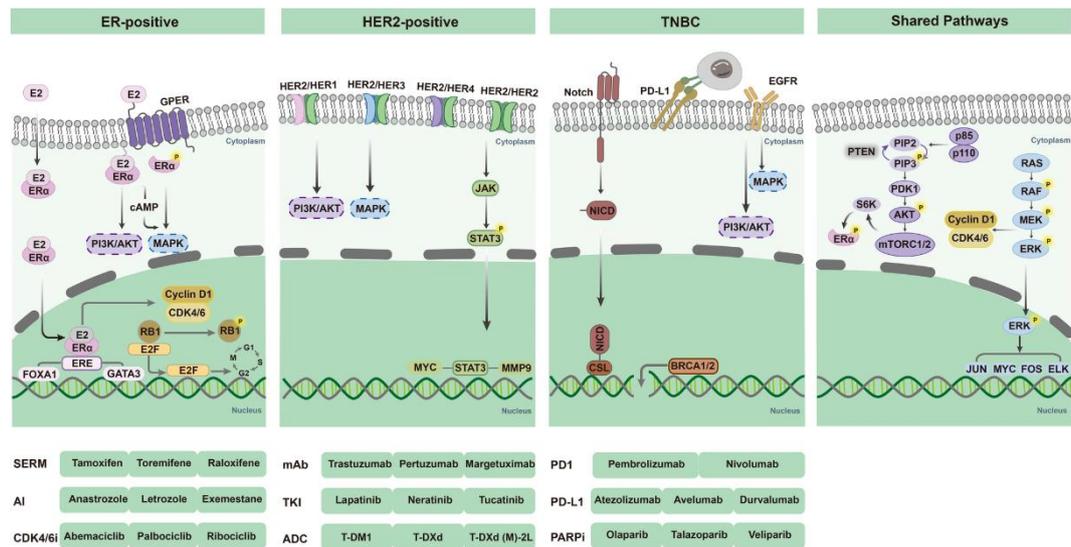
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) yang ditunjukkan oleh **Gambar 6** adalah reseptor tirosin kinase yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan proliferasi sel. HER2 merupakan bagian dari famili reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR/ErbB) dan biasanya diekspresikan dalam jumlah terbatas pada sel normal (Pan *et al.*, 2024).



Gambar 6. Model 3D protein HER2 (Suherlan *et al.*, 2021).

HER2 diekspresikan secara berlebihan pada sekitar 13–22% pasien kanker payudara, sebagai akibat dari amplifikasi gen ERBB2 dan memberikan sifat klinis yang agresif dengan tingkat proliferasi yang tinggi dan kecenderungan

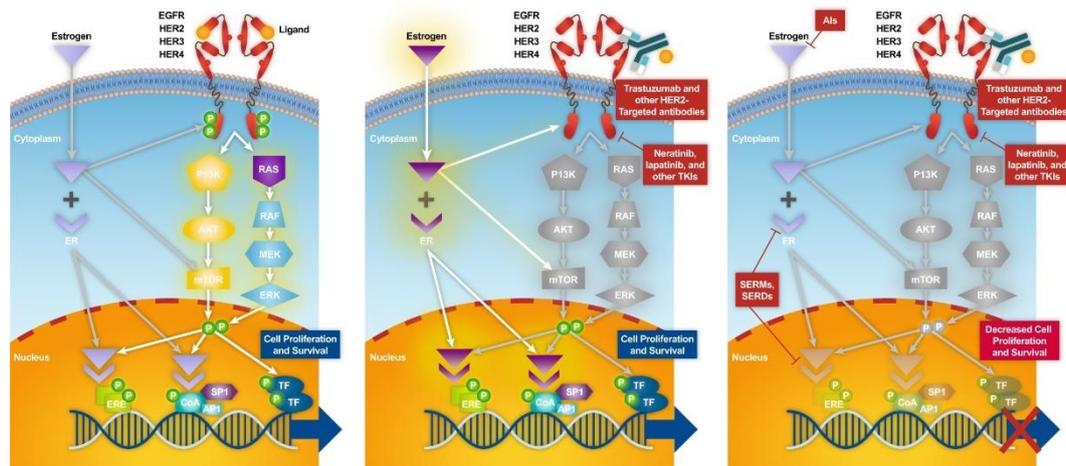
untuk metastasis. *Pathway* pengobatan kanker payudara pada **Gambar 7** dengan terapi hormon dan anti HER2 dilakukan dengan menggunakan inhibitor untuk mencegah HER2 homodimer berikatan dengan tyrosine kinase sehingga memblokir jalur persinyalan JAK/STAT dan menghambat proliferasi sel (Pegram *et al.*, 2023).



Gambar 7. Pathway Kanker Payudara (Wang *et al.*, 2024).

Mekanisme inhibitor HER2 dalam pengobatan kanker payudara pada **Gambar 8** menggunakan trastuzumab. Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja dengan cara menempel pada domain IV bagian ekstraseluler reseptor HER2. Karena bentuknya yang merupakan antibodi monoklonal membuat trastuzumab tidak dapat digunakan sebagai pembanding dalam penelitian ini. Dalam pengobatan kanker payudara dikenal juga lapatinib, neratinib dan afatinib yang bekerja menghambat aktivasi HER2. Lapatinib berperan sebagai inhibitor tirosin kinase reversibel yang menghasilkan penghambatan jalur sinyal MAPK dan AKT.

Lapatinib merupakan obat yang telah digunakan secara klinis untuk pengobatan kanker payudara HER2-positif dengan hasil yang signifikan. Dibandingkan dengan neratinib dan afatinib, lapatinib memiliki lebih banyak data klinis, pengalaman penggunaan dan pengujian (Vania *et al.*, 2021).



Gambar 8. Mekanisme obat terhadap jalur ER dan HER2 (Pegram *et al.*, 2023).

2.7. Metode *in Silico* Dalam Penemuan Obat

Bioinformatika adalah bidang multidisiplin yang berada di antara Biologi, Ilmu Komputer, dan Statistika. National Institute of Health (NIH) mendefinisikan bioinformatika secara luas sebagai "penelitian, pengembangan, atau penerapan alat dan pendekatan komputasi untuk memperluas penggunaan data biologis, medis, perilaku, atau kesehatan".

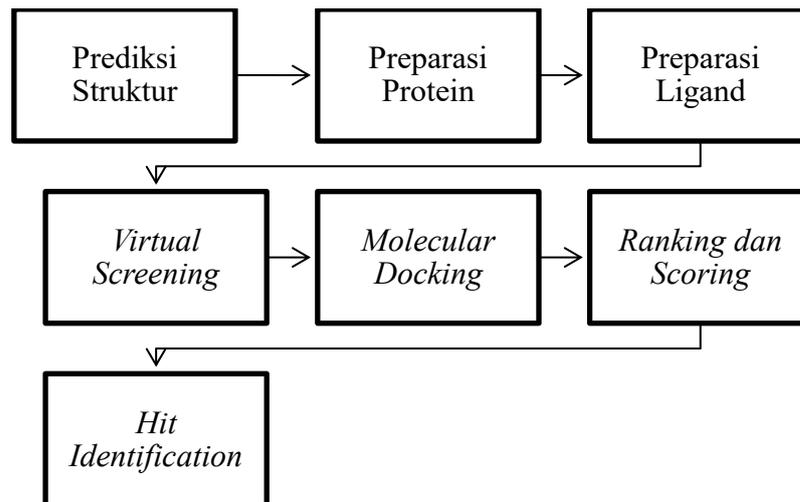
Penerapannya mencakup akuisisi, penyimpanan, pengarsipan, analisis, dan visualisasi data. Beberapa ahli memiliki definisi yang lebih fokus, menghubungkan bioinformatika terutama dengan studi makromolekul pada tingkat seluler, dan menekankan kemampuannya dalam menangani data skala besar. Sejak awal kemunculannya, tugas utama bioinformatika berkaitan dengan penanganan data pada tingkat seluler (Rocha & Ferreira, 2018).

Penerapan bioinformatika saat ini, mencakup berbagai bidang seperti analisis genomik, proteomik, pengembangan obat, diagnosis penyakit, dan pertanian. Bioinformatika memungkinkan para ilmuwan untuk memahami kompleksitas sistem biologis, mengidentifikasi target obat baru, dan mengembangkan tanaman yang lebih unggul.

Drug discovery in silico adalah kompleks tahapan penemuan senyawa baru kandidat obat melalui pendekatan komputasi, dimulai dari identifikasi target, validasi target, *hit discovery*, *lead optimisation*, pengembangan praklinis/klinis. Senyawa kandidat obat yang melewati uji ini dilanjutkan dengan tahap pengembangan dengan berbagai macam uji klinis sebelum diedarkan.

Proses identifikasi target protein atau pathway pengobatan diidentifikasi menggunakan metode *data-mining*, skrining fenotip, dan bioinformatika (epigentik, genomik, transkriptomik dan proteomik). Target potensial divalidasi untuk menentukan apakah protein target berperan sebagai inhibitor atau induksi penyakit. Setelah protein target diidentifikasi dan divalidasi, dilakukan *compound screening assays* untuk menemukan senyawa baru (*hit compounds*) yang berpotensi sebagai obat. *compound screening* melibatkan beberapa metode fisik seperti spektrometri massa, skrining fragmen, skrining *nuclear magnetic resonance* (NMR), *DNA encoded chemical libraries*, *high throughput screening* (HTS) (seperti protein atau sel), atau metode *in silico* seperti *virtual screening* (VS).

Setelah *hit compounds* diketahui karakter farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME), dan toksisitas perlu dipertimbangkan agar tidak menjadi hambatan dalam uji klinis. Setelah itu *hit compounds* hasil pengujian dengan interaksi terbaik dapat dikembangkan menjadi *lead compounds* melalui proses *hit to lead*. Lead compounds akan melewati optimasi lebih lanjut melalui tahap *lead optimization* untuk menjadi obat yang lebih matang dan siap diuji klinis (Chang *et al.*, 2023).



Gambar 9. Tahapan umum *molecular docking* (Chang *et al.*, 2023).

Secara umum tahapan *drug discovery* secara *in silico* pada **Gambar 9** diawali dengan preparasi struktur protein dan ligan, 3D struktur protein target diperoleh dari rekaman data base protein seperti UniProtKB/TrEMBL, PDB dan lainnya. Struktur protein yang tidak tercatat dalam data base harus dimodelkan dengan metode *homology (comparative) modelling* atau metode *ab initio* (Chang *et al.*, 2023).

Preparasi struktur ligan *docking-based virtual screening* bertujuan untuk menemukan obat baru melalui prediksi ikatan antara ligan dan reseptor, analisis pola interaksi, dan perkiraan afinitas ikatan. Beberapa program *docking* yang tersedia antara lain AutoDock, GOLD, Glide, SwissDock, DockThor, CB-Dock, dan *Molecular Operating Environment* (MOE) (Chang *et al.*, 2023).

AutoDock menjadi pilihan dalam studi *molecular docking* dan pada penelitian ini karena kemampuannya dalam menangani berbagai *dataset* protein target dengan kinerja yang baik. metode ini terbukti efektif dalam memperkaya ligan aktif, terutama pada 0,1% struktur dengan skor tertinggi dalam dataset tertentu, sehingga memungkinkan identifikasi dan prioritasasi ligan potensial dengan lebih efisien. Meskipun metode lain, seperti Glide, memiliki keunggulan dalam memprediksi interaksi kompleks ligan-protein secara

struktural. Autodock juga unggul karena fleksibilitasnya dalam eksplorasi konformasi ligan, ketersediaan sebagai *software open source*, serta kemampuannya dalam menyeimbangkan akurasi dan efisiensi komputasi (Shamsian *et al.*, 2023).

Pendekatan *in silico drug discovery* seperti *virtual screening* dan *molecular docking* banyak digunakan dalam penelitian untuk menemukan kandidat obat terhadap beragam penyakit termasuk kanker payudara. Penelitian *in silico* terhadap kanker payudara umumnya menargetkan HER2, EGFR, EGF1R, Era, ER β , TGF β R1, TGF β R2, LT β R (Arjmand *et al.*, 2022 : Arba *et al.*, 2020).

Penelitian oleh Vania *at al.* (2021) telah mengidentifikasi senyawa xanthon dan 1,3,7-trihydroxy-2-methoxyxanthone dari kulit manggis sebagai inhibitor HER2. Selain itu, penelitian ini juga mengidentifikasi senyawa 3-isomangostin dan tovophyllin B sebagai inhibitor EGFR, serta senyawa Tovophyllin A dan tovophyllin B sebagai inhibitor EGF1R. *data mining* senyawa didapatkan dari KnapSack *database*, PubChem *database* dan RCSB PDB *database*. menggunakan inhibitor sebagai kontrol, yaitu gefitinib (123631) inhibitor EGFR, lapatinib (208908) inhibitor HER2, dan BI 885578 (5E1S) inhibitor IGF1R.

Analisis *drug likeness* dilakukan dengan web server SwissADME. Hasil *bonding affinity* didapatkan melalui *molecular docking* menggunakan AutoDock Vina. Validasi metode dilakukan dengan RMSD <2 Å, menunjukkan akurasi prediksi struktur. Xanthone dan 1,3,7-trihydroxy-2-methoxyxanthone menunjukkan afinitas pengikatan tinggi (-8.9 dan -9.2 kkal/mol) terhadap HER2, memenuhi *Lipinski's Rule of Five* dan bioavailabilitas oral >30%.

Penelitian dengan pendekatan *in silico* terhadap kanker payudara HER2 positif lainnya juga dilakukan oleh Sohrab & kamal (2022) yang menggunakan virtual screening untuk mengevaluasi 80.617 senyawa alami yang diperoleh dari ZINC *database* terhadap reseptor HER2 yang berperan penting dalam pengobatan kanker payudara. 3D Struktur kristal domain kinase HER2 dipreparasi dengan menggunakan Swiss-PDB Viewer. Analisis sifat farmakokinetik dan fisikokomia senyawa dilakukan dengan web server SWISS-ADME dengan parameter Lipinski (RO5).

Molecular docking dilakukan dengan autodock dengan *software* PyRx divalidasi dengan *docking* ligan positif / obat pembanding (Lapatinib, Afatinib, Sapitinib, dan Salvianolic acid C). Penelitian ini mengidentifikasi dua senyawa alami potensial, ZINC430 dan ZINC959, yang menunjukkan afiitas tertinggi dengan energi ikatan minimal sebesar $-11,0$ kkal/mol dan $-8,5$ kkal/mol. Nilai ini jauh lebih rendah dibandingkan senyawa kontrol Lapatinib ($-7,65$ kkal/mol). Interaksi umum dengan residu asam amino seperti Leu726, Val734, dan Gly804 ditemukan pada senyawa terpilih dan kontrol, mengindikasikan pola pengikatan serupa dengan ligan atau senyawa obat pembanding.

2.8. Seleksi Senyawa Bioaktif

Tanaman yang digunakan secara tradisional mengandung senyawa bioaktif yang jika diberikan dalam dosis yang cukup, dapat memberikan efek positif bagi kesehatan. Efek ini dikaitkan dengan sifat biologis senyawa tersebut, seperti aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antimikroba, dan antikanker. Potensi tanaman sebagai sumber senyawa antikanker telah tercatat baik dalam pengobatan tradisional maupun temuan eksperimental. Dalam beberapa kasus, senyawa fitokimia telah digunakan secara langsung atau dimodifikasi secara kimia untuk mengembangkan obat-obatan yang digunakan dalam kedokteran modern, termasuk obat antikanker. Senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid,

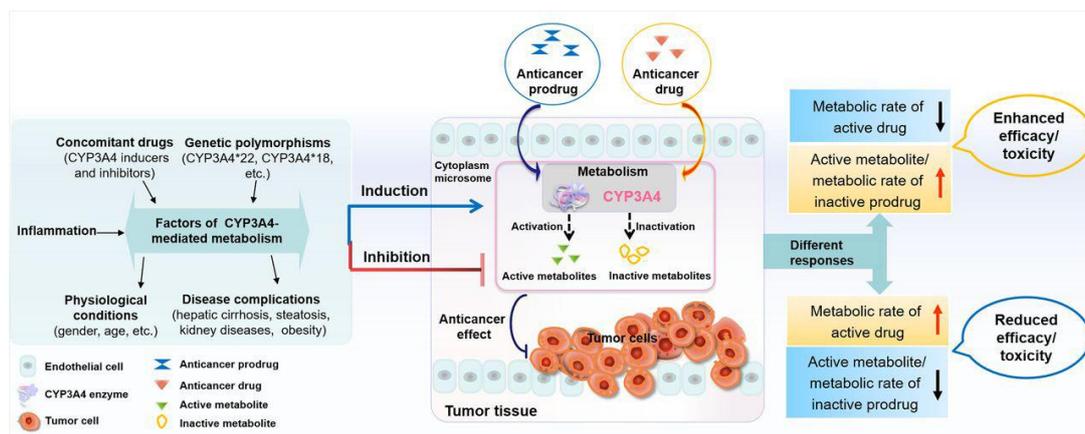
sesquiterpene, dan phenol adalah target senyawa yang diisolasi dari tanaman untuk dijadikan antikanker (Garcia-Oliveira *et al.*, 2021). Efisiensi dan keamanan senyawa merupakan faktor penting yang perlu diperhatikan dalam penemuan obat, dan kedua faktor ini dapat diuji menggunakan profil ADME dan toksisitas (Daina *et al.*, 2017). Seleksi senyawa adalah metode untuk melakukan prediksi apakah senyawa dapat dijadikan obat atau tidak.

Parameter yang diperhatikan dalam seleksi Farmakokinetik profil ADMET yaitu, *Absorption (Water solubility, Caco2 Permeability, Intestinal absorption (human))*, dan *substrat/inhibitor P-glycoprotein I/II, Distribution (VDss (human) dan Fraction unbound (human) (Fu)), Metabolism (Substrat/Inhibitor CYP3A4 dan CYP2D6) Excretion (Total clearance) dan Toxicity (Hepatotoksitas, AMES Toxicity (Mutagenisitas), hERG Inhibition (Kardiotoksitas), Oral Rat Acute Toxicity (LD50), Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL) (Puspitasari et al., 2024)*. Parameter *water solubility* menunjukkan seberapa baik senyawa larut dalam air. Senyawa dengan kelarutan tinggi lebih mudah diserap di saluran pencernaan, *Caco2 permeability* yang menggambarkan nilai permeabilitas senyawa melalui membran usus. Nilai tinggi menunjukkan potensi absorpsi yang baik. Kualitas serapan sel *Caco2* dikategorikan menjadi tiga kelompok, yaitu <4 (rendah), 4-70 (sedang), >70 (tinggi).

Intestinal absorption (human) memperkirakan seberapa besar senyawa dapat diserap di usus manusia (% absorpsi) HIA dengan rentang 0-20% diklasifikasikan sebagai penyerapan rendah, 20-70% penyerapan sedang, dan 70-100% menunjukkan penyerapan tinggi (Pangestu *et al.*, 2023). *P-glycoprotein* adalah protein transport yang berperan dalam mengeluarkan zat asing dari sel, jika senyawa merupakan substrat *p-gp*, maka senyawa dapat dipompa keluar oleh *P-gp* sehingga mengurangi efektivitasnya sebagai obat, jika senyawa merupakan inhibitor, maka dapat menghambat *P-gp*, berpotensi meningkatkan kadar senyawa obat lain dalam tubuh (Mora Lagares & Novič, 2022).

Distribusi dievaluasi melalui *Volume of Distribution* (VDss) yang menginterpretasikan seberapa luas senyawa menyebar ke jaringan, nilai tinggi mengindikasikan bahwa senyawa lebih banyak tersimpan dalam jaringan, sedangkan nilai rendah, berarti senyawa lebih banyak berada dalam darah (Dwi *et al.*, 2020). *Fraction unbound* (Fu) mengukur fraksi senyawa yang tidak terikat protein plasma, Fu tinggi berarti lebih banyak senyawa yang tersedia untuk berinteraksi dengan target. Sedangkan, Fu rendah menandakan senyawa lebih banyak terikat protein plasma sehingga aktivitasnya bisa berkurang (Pramudiyawati *et al.*, 2024).

Metabolisme suatu senyawa dievaluasi berdasarkan karakter senyawa sebagai substrat atau inhibitor bagi enzim hati, khususnya CYP3A4 dan CYP2D6. Enzim CYP3A4 dan CYP2D6 adalah enzim dari kelompok Cytochrome P450, CYP450 seperti pada **Gambar 10** adalah sekelompok enzim yang berperan dalam metabolisme obat, detoksifikasi zat asing, dan biosintesis molekul penting seperti hormon dan lipid. Enzim ini bekerja dengan cara mengoksidasi berbagai senyawa, membantu tubuh dalam memproses obat-obatan, senyawa kimia dari makanan, serta zat endogen seperti steroid.



Gambar 10. Mekanisme metabolisme obat oleh protein CYP3A4 (Wang *et al.*, 2023).

Mekanisme kerja senyawa aktif sebagai inhibitor atau substrat memiliki peran yang berbeda dalam pengembangan pengobatan kanker. Jika senyawa aktif adalah substrat CYP3A4 dan CYP2D6 maka senyawa aktif akan diinaktivasi. Sedangkan jika senyawa adalah inhibitor maka senyawa akan menghambat kerja CYP3A4 dan CYP2D6 dalam memetabolisme senyawa obat yang lain (Wang *et al.*, 2023).

Parameter untuk ekskresi adalah *Total Clearance* yang menunjukkan seberapa cepat senyawa diekskresikan melalui ginjal atau hati. Nilai yang tinggi menandakan senyawa lebih cepat dieliminasi sehingga kurang cocok dalam terapi kanker yang membutuhkan durasi aksi yang lama, sedangkan nilai yang rendah menandakan senyawa dapat bertahan lebih lama dalam tubuh, menjaga efektivitas dari senyawa obat tetapi juga meningkatkan risiko toksisitas (Suherman *et al.*, 2023).

Senyawa aktif kandidat obat juga harus dinilai potensi efek samping dan keamanannya. Indikator *Toxicity* yaitu Hepatotoksisitas untuk menilai apakah senyawa berpotensi menyebabkan kerusakan hati. *AMES Toxicity* (Mutagenisitas) dilakukan untuk mengukur apakah senyawa bersifat mutagen (dapat menyebabkan mutasi DNA yang berpotensi menimbulkan kanker).

hERG Inhibition (Kardiotoksisitas) dilakukan untuk mengukur potensi senyawa dalam menghambat saluran ion hERG di jantung, yang dapat menyebabkan aritmia fatal. *Oral Rat Acute Toxicity* untuk menilai (LD50) *Lethal Dose* yang menyebabkan kematian pada 50% populasi tikus dalam uji akut. Semakin rendah nilai LD50, semakin toksik senyawa tersebut. Parameter *Toxicity* yang terakhir adalah *Oral Rat Chronic Toxicity* (LOAEL) menunjukkan dosis terendah yang menyebabkan efek samping dalam studi toksisitas jangka panjang pada tikus (Suherman *et al.*, 2023).

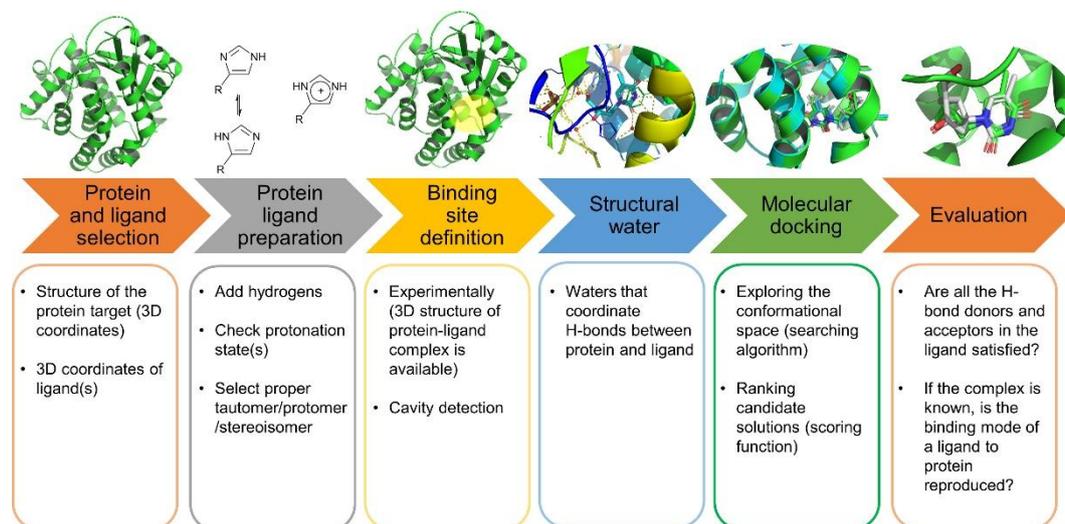
Parameter Fisikokimia yang diperhatikan antara lain *Molecular Weight* (MW), Log P (Lipofilitas), *Number of Hydrogen Bond Donors* (HBD) dan *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA). Parameter-parameter fisikokimia tersebut digunakan sebagai bagian dari seleksi senyawa berdasarkan *drug likeness* menggunakan *Lipinski's Rule of Five Parameters*. Aturan Lipinski menetapkan empat parameter penting dalam menilai senyawa yang digunakan sebagai obat oral, yaitu syarat minimal massa molekul ≤ 500 Da, jumlah donor ikatan hidrogen tidak boleh ≥ 5 , jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak boleh ≥ 10 , dan koefisien partisi oktanol-air ($C \log P$) tidak boleh ≥ 5 atau ($M \log P$) tidak boleh $\geq 4,15$, perhitungan koefisien oktanol-air merupakan perhitungan regresi tingkat hidrofobisitas suatu senyawa apakah mudah larut terhadap senyawa non-polar seperti oktanol atau polar seperti air (Benet *et al.*, 2016). Seleksi *drug likeness* mempertimbangkan *Lipinski rule violation* yaitu obat yang digunakan secara oral tidak boleh melanggar ≥ 1 aturan Lipinski (Roskoski Jr, 2023).

2.9. Prinsip dan Validasi *Molecular Docking*

Molecular docking adalah studi tentang bagaimana dua atau lebih struktur molekuler (misalnya, obat dan enzim atau protein) saling berinteraksi. Secara sederhana, *molecular docking* adalah teknik pemodelan molekuler yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara protein (enzim) dan molekul kecil (*ligand*). Interaksi antara protein dan asam nukleat dengan molekul kecil untuk membentuk kompleks supramolekul memainkan peran penting dalam dinamika protein yang dapat meningkatkan atau menghambat fungsi biologisnya. Perilaku molekul kecil dalam kantong pengikatan protein target dapat dijelaskan melalui *molecular docking* (Roy *et al.*, 2015).

Molecular docking memiliki tiga tujuan utama, memprediksi gambaran interaksi ligan saat berikatan dengan protein reseptor, melakukan *virtual screening* untuk menemukan kandidat obat baru, dan memperkirakan afinitas pengikatan ligan menggunakan fungsi penilaian (Chang *et al.*, 2023). Selain itu, *molecular docking* juga bertujuan untuk mengidentifikasi posisi yang tepat dari ligan dalam situs pengikatan protein (Roy *et al.*, 2015).

Proses *molecular docking* (**Gambar 11**) melibatkan prediksi konformasi 3D dari ligan di dalam *binding cavity receptor* target untuk membentuk kompleks yang stabil. Proses ini dapat dianalogikan dengan model "*lock-and-key*" di mana posisi *key* (ligand) dioptimalkan agar dapat masuk dengan tepat ke dalam *lock* (*binding pocket target*). Tiga komponen utama dalam *molecular docking* meliputi "*receptor*", "*ligand*", dan program *docking*. Program *docking* digunakan untuk memprediksi *binding interaction* antara protein target dan ligan, menentukan *orientation ligand* di dalam *binding pocket target*, serta melakukan perhitungan terhadap interaksi yang terjadi (Coumar, 2021).



Gambar 11. Alur kerja *molecular docking* (Stanzione *et al.*, 2021).

Langkah pertama dalam alur kerja *molecular docking* adalah memilih struktur 3D dari *target macromolecule* (reseptor) dan *micromolecule* (ligan). Struktur-struktur ini dapat diperoleh dari basis data seperti Protein Data Bank (PDB)

atau sumber relevan lainnya. Setelah itu, protein dan ligan harus dipersiapkan sesuai dengan persyaratan metode *molecular docking* yang digunakan (Stanzione *et al.*, 2021). termasuk penghilangan molekul air, penambahan atom hidrogen polar, dan penyesuaian muatan untuk memastikan kondisi *docking* mendekati pH fisiologis.

Penghilangan molekul air dilakukan untuk mencegah gangguan selama simulasi *molecular docking* dan untuk memastikan bahwa interaksi yang terjadi hanya antara ligan dan reseptor. Selain menghapus molekul air, penting juga untuk menambahkan atom hidrogen polar. Penambahan atom hidrogen ini bertujuan untuk menyesuaikan kondisi *docking* agar mendekati pH 7 (Hakiki *at al.*, 2024). Selanjutnya, *binding site* pada reseptor didefinisikan menggunakan alat komputasi atau data eksperimental untuk menentukan lokasi pengikatan ligan.

Identifikasi *binding sites* dapat menggunakan pendekatan *site-directed* atau *blind docking*. Molekul air aktif atau struktural juga dapat disertakan jika relevan dengan interaksi. Proses *molecular docking* kemudian dilakukan dengan menggunakan program *docking*, di mana ligan ditempatkan ke dalam *binding pocket receptor*, dan pengikatan dievaluasi berdasarkan nilai afinitas (Stanzione *et al.*, 2021).

Setelah *molecular docking* selesai, hasilnya dianalisis untuk memilih *binding mode* terbaik berdasarkan interaksi molekuler residu asam amino yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, dan jarak interaksi (Suherlan *et al.*, 2021). Ikatan hidrogen terjadi ketika atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif, seperti oksigen atau nitrogen, berinteraksi dengan atom elektronegatif lainnya, sehingga meningkatkan stabilitas kompleks ligan-reseptor. Sementara itu, interaksi hidrofobik melibatkan area non-polar dari ligan dan residu asam amino hidrofobik pada reseptor, yang berkontribusi dalam pengenalan molekuler serta kestabilan kompleks. Selain itu, interaksi elektrostatik, yang merupakan tarikan atau tolakan antara muatan

listrik pada ligan dan reseptor, juga berperan dalam menentukan orientasi serta afinitas ligan terhadap reseptor. Jarak interaksi antara atom-atom yang berinteraksi dalam kompleks juga menjadi faktor penting, karena jarak yang optimal dapat meningkatkan kekuatan ikatan dan kestabilan struktur kompleks (Bongrand, 1999).

Validasi metode *molecular docking* menggunakan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) untuk menunjukkan seberapa mirip hasil *molecular docking* dengan struktur aslinya. RMSD bernilai $\leq 2,0 \text{ \AA}$, maka dianggap sebagai hasil yang baik karena posisi ligan hasil *molecular docking* hampir sama dengan posisi ligan asli yang sudah diketahui. Apabila RMSD berada antara $2,0 - 3,0 \text{ \AA}$, hasilnya masih dapat diterima meskipun ada sedikit perbedaan. Jika $\text{RMSD} \geq 3,0 \text{ \AA}$, maka dianggap kurang akurat karena posisi ligan hasil *molecular docking* sangat berbeda dari posisi ligan asli yang sudah diketahui, sehingga kurang dapat diandalkan (Ramírez & Caballero, 2018). RMSD dihitung dengan rumus

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (r_i^{\text{docking}} - r_i^{\text{reference}})^2}$$

Keterangan:

N = jumlah atom yang dibandingkan (biasanya atom non-hidrogen)

r_i^{docking} = vektor posisi atom ke- i dari hasil *docking*

$r_i^{\text{reference}}$ = vektor posisi atom ke- i dari referensi (ligan alami).

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada Maret sampai dengan Juli tahun 2025. Seluruh kegiatan etnobotani dilakukan di Kecamatan Palas Kabupaten Lampung Selatan. Identifikasi spesies dan *molecular docking* dilakukan di Laboratorium Biomolekuler, Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Area pengambilan data studi etnobotani meliputi lima desa di Kecamatan Palas diantaranya adalah Desa Bangunan, Bali Agung, Bumi Daya, Palas Aji, dan Pulau Tengah.

3.2. Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi *hardware* : *smartphone* , laptop, kuota internet, alat tulis dan buku identifikasi tanaman, serta *software* : PlantSnap, PlantNet, PyRx, Pymol, Biovia Discovery Studio, *web server* : Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>), pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>), ZINC, Pubchem, RCSB Protein Data Bank. Data 3D model dan SMILES senyawa alami diambil dari sumber ZINC (<https://zinc.docking.org/>)(Sohrab & kamal, 2022), Indonesian Herbal *database* (<http://herbaldb.farmasi.ui.ac.id/>)(Arba *et al.*, 2020), ataupun KnapSack *database* (<http://www.knapsackfamily.com/KNAPSAcK/>) dan Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Data 3D model obat pembanding Lapatinib (208908) diambil dari sumber Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Struktur 3D protein target HER2 (3PP0) diambil dari RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>)(Vania *at al.* 2021).

3.3. Metode Penelitian

Metode pengumpulan data dalam penelitian ini menggunakan teknik *snowball sampling* yang dikombinasikan dengan wawancara untuk memperoleh data deskriptif. Identifikasi tanaman dilakukan berdasarkan hasil dokumentasi di lapangan dengan membandingkan karakter morfologinya menggunakan *software* identifikasi (Plansnap dan Planet) dan diverifikasi dengan buku identifikasi Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants (Lim, 2018), literatur ilmiah ataupun ahli botani. Selanjutnya, data yang diperoleh diolah menggunakan rumus *Frequency of Citation* (FC%), *Relative Frequency Citation* (RFC), dan *Use Value* (UV). Nilai-nilai tersebut digunakan untuk menentukan jenis tanaman yang layak dilanjutkan ke tahap *in silico*.

Pada tahap pengumpulan data *in silico*, dilakukan akuisisi data metabolit tanaman dan prediksi karakteristik Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas (ADMET). Seleksi metabolit dilakukan berdasarkan karakter ADMET yang memenuhi kriteria yang diharapkan. Struktur 3D senyawa metabolit yang telah terpilih kemudian diunduh dari database terpercaya, beserta struktur 3D kontrol berupa Lapatinib dan struktur protein target HER2 (3pp0).

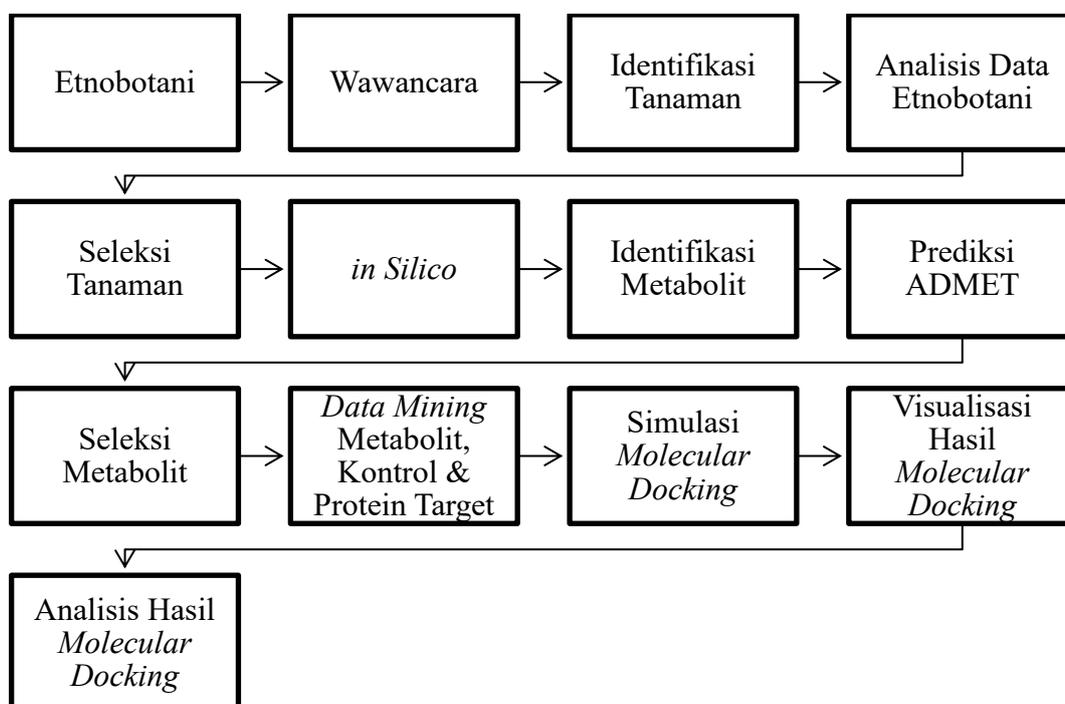
Tahap berikutnya adalah preparasi struktur 3D metabolit, kontrol, dan protein target untuk keperluan *molecular docking*. Proses *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak Autodock Vina dengan pengaturan grid pada posisi *center* $x = 11.1842$, $y = 12.7745$, dan $z = 28.9820$, serta dimensi grid

sepanjang 60 Å pada sumbu x, y, dan z. Hasil *molecular docking* dianalisis berdasarkan nilai binding afinitas; senyawa dengan nilai afinitas yang baik kemudian divisualisasikan untuk mengamati komposisi dan jenis ikatan yang terbentuk antara senyawa uji dan protein target HER2.

Selain itu, pada tahap visualisasi juga dilakukan perhitungan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dari *redocking* ligan native terhadap protein HER2 untuk mengukur keakuratan metode *docking*. Analisis ini bertujuan memastikan bahwa posisi ligan native yang diprediksi oleh program mendekati posisi asli ligan pada struktur kristal, sehingga validitas proses *docking* dapat diperkuat.

3.4. Diagram Alir Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan 2 tahapan yaitu etnobotani dan *in silico* secara lengkap ditampilkan pada **Gambar 12**.



Gambar 12. Diagram alir (Dokumentasi Pribadi, 2025).

3.5. Pelaksanaan Kegiatan

3.5.1. Etnobotani

Tahapan etnobotani dilakukan dengan tahapan yang runtut dimulai dari penentuan informan sampai analisis data, rincian tahapannya adalah sebagai berikut :

3.5.1.1. Penentuan Informan

Informan dalam penelitian adalah masyarakat dari kelima desa area studi dan diprioritaskan bagi masyarakat yang memiliki pengetahuan dan pengalaman dalam memanfaatkan tanaman obat dalam pengobatan kanker seperti terapis kanker, pasien, keluarga pasien, tenaga kesehatan dan lainnya. Penentuan informan dilakukan dengan mempertimbangkan faktor demografi seperti jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, pekerjaan, dan sumber pengetahuan (*transmitter*).

Kriteria jenis kelamin mencakup laki-laki dan perempuan yang berusia di atas 18 tahun dengan mengelompokkan informan berdasarkan kriteria umur 18-25 tahun (Remaja Akhir), 26-35 tahun (Dewasa Awal), 36-45 tahun (Dewasa Akhir), 46-55 tahun (Lansia Awal), 56-65 tahun (Lansia Akhir) dan Manula > 65 tahun (Hakim, 2020). Metode pemilihan informan menggunakan teknik *snowball sampling* (Arinanda *et al.*, 2023). *Snowball sampling*, yaitu menentukan informan kunci untuk kemudian menentukan informan lain yang juga mengetahui pemanfaatan tanaman obat berdasarkan informasi

dari informan sebelumnya (Indra *et al.*, 2014). Jumlah informan yang diwawancarai lebih dari satu dan berada dalam wilayah Kabupaten Lampung Selatan.

3.5.1.2. Pengambilan Data

Pengumpulan data dilakukan melalui wawancara terbuka dan semi-terstruktur dengan mengunjungi rumah informan secara langsung. Tujuannya adalah untuk memastikan bahwa informasi yang diperoleh merupakan pengetahuan murni dari masing-masing informan tanpa pengaruh dari masyarakat lain. Wawancara dilaksanakan menggunakan panduan wawancara dan direkam dengan alat perekam suara atas izin informan. Indikator yang dicantumkan dalam panduan wawancara antara lain, nama informan, umur, pendidikan terakhir, jenis kelamin, nama lokal tanaman yang dimanfaatkan, Bagian tanaman yang digunakan, Cara pengolahan tanaman obat tersebut, dan mekanisme pemberian obat (Helmina *et al.*, 2021).

3.5.1.3. Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil wawancara adalah data deskriptif meliputi nama lokal tanaman, bagian yang dimanfaatkan, bagian tanaman yang digunakan, cara pengolahan, dan mekanisme pemberian obat. Pengolahan data dilakukan dengan metode kuantitatif dengan rumus *Frequency of Citation (FC%)*, *Relative Frequency of Citation (RFC)*, dan *Use Value (UV)* .

FC% dihitung dengan rumus berikut:

$$FC = \frac{n}{N} \times 100\%$$

Keterangan:

FC% : *Frequency of Citation*

n : Jumlah suatu spesies tertentu disebutkan

N : Total jumlah semua spesies disebutkan.

RFC dihitung dengan rumus

$$RFC = \frac{FC}{N}$$

Keterangan:

RFC: *Relative Frequency of Citation*

FC: jumlah informan yang menyebutkan penggunaan spesies tersebut

N: jumlah informan yang berpartisipasi dalam survei (Dery *et al.*, 2023).

UV dirumuskan sebagai berikut.

$$UV = \frac{\text{Frekuensi Penyebutan} \times \text{Frequency of Citation}}{\text{Total Frekuensi Penyebutan Tumbuhan}}$$

3.5.2. *Molecular Docking*

Tahapan *molecular docking* merupakan tahapan lanjutan setelah analisis data etnobotani, jenis tanaman yang dianalisis selanjutnya merupakan jenis tanaman yang memiliki nilai *FC%*, *RFC* dan *UV* paling baik dari keseluruhan data tanaman yang didapatkan

3.5.2.1. Data Mining

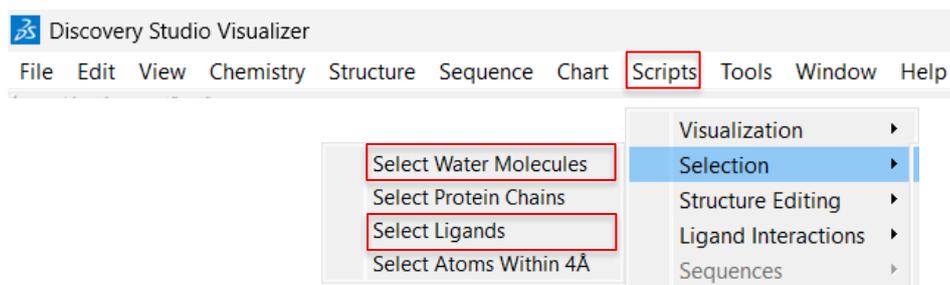
Data senyawa dikumpulkan dari sumber KnapSack *database* ataupun sumber literatur jurnal, senyawa yang dipilih adalah senyawa yang memiliki *record* dalam *database* PubChem. Data senyawa 3D dan SMILES diambil dari *database* PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) atau ZINC dalam format sdf. Protein target HER2 dengan kode 3PP0 sebagai reseptor diunduh dari *database* RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) dalam bentuk 3D dengan format pdb. Kemudian sebagai pembanding digunakan senyawa obat inhibitor HER2 yaitu lapatinib (208908) (Vania *et al.*, 2021).

3.5.2.2. Seleksi Senyawa Bioaktif

Beberapa parameter fisikokimia, farmakokinetik, dan *drug likeness* digunakan untuk menyeleksi senyawa. Prediksi karakter fisikokimia dan farmakokinetik dilakukan dengan *webserver* SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) dan pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>) untuk menentukan senyawa yang cocok dan berpotensi menjadi kandidat obat. Prediksi ADMET dengan parameter (*Absorption* : (*Water solubility*, *Caco₂ Permeability*, *Intestinal absorption (human)*), dan substrat/inhibitor P-glycoprotein I/II), *Distribution* : (*VD_{ss} (human)* dan *Fraction unbound (human)* (*Fu*)), *Metabolism* : (Substrat/Inhibitor CYP3A4 dan CYP2D6) *Excretion* : (*Total clearance*) dan *Toxicity* : (Hepatotoksisitas, *AMES Toxicity (Mutagenisitas)*, *hERG Inhibition* (Kardiotoksisitas), *Oral Rat Acute Toxicity (LD50)*, *Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)*) (Daina *et al.*, 2017).

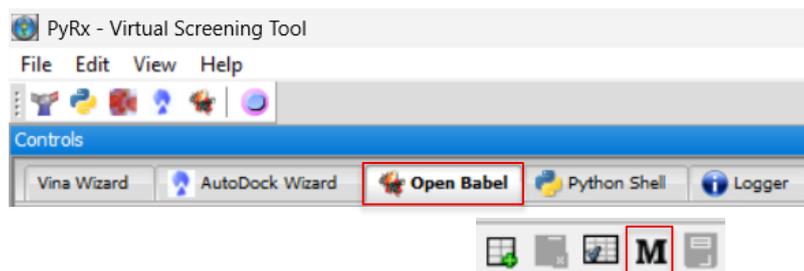
Seleksi *drug likeness* dilakukan dengan aturan *Lipinski's Rule of Five Parameters* yakni memiliki massa molekul ≤ 500 Da, memiliki donor ikatan hidrogen ≤ 5 , memiliki akseptor ≤ 10 , dan nilai Calculated LogP (C LogP) ≤ 5 atau nilai Moriguchi LogP (MLogP) ≤ 4.15 (Benet *et al.*, 2016). Seleksi dilakukan dengan mempertimbangkan *Lipinski rule violation*, yaitu obat yang digunakan secara oral tidak boleh melanggar ≥ 1 aturan Lipinski (Roskoski Jr, 2023).

3.5.2.3. Preparasi Protein dan Ligan



Gambar 13. Langkah-langkah Preparasi Protein

Preparasi struktur protein dilakukan dengan *software* Biovia Discovery Studio (**Gambar 13**) untuk menghilangkan molekul air (*polar only*), Klik “*Scripts*” dan pilih “*Select water molecule*” dan klik “*delete*”. Kemudian untuk menghilangkan *native ligands* dihilangkan dengan klik “*Scripts*” pilih “*Select Ligands*” dan klik “*delete*”, lalu disimpan dalam format *pdb*.



Gambar 14. Langkah-langkah Preparasi Ligan

Preparasi ligan dilakukan dengan *software* PyRx (**Gambar 14**) dengan memilih menu “*Open Babel*”, pilih senyawa yang telah diunduh, setelah itu dilakukan minimalisasi energi dengan klik menu “*M*”, senyawa setelah diminimalisasi energinya disimpan dengan menu “*save*” dengan format pdb (Vania *et al.*, 2021).

3.5.2.4. Simulasi *Molecular Docking*

Molecular docking dilakukan antara senyawa alami (Ligan) dengan protein target HER2 dengan *software* PyRx. Hasil *molecular docking* diunduh dalam format pdb pada tipe model 1 untuk selanjutnya divisualisasi menggunakan aplikasi Biovia Discovery Studio (Vania *et al.*, 2021). Nilai ini diperoleh dengan melakukan visualisasi pada *grid* yang memiliki rincian meliputi *center* $x = 11,1842$, *center* $y = 12,7745$, dan *center* $z = 28,9820$, serta *dimension* (Angstrom) $x = 60$, $y = 60$, dan $z = 60$. Pada tahap ini dilakukan validasi terhadap hasil *molecular docking*, dengan metode RMSD (*Root Mean Square Deviation*).

3.5.2.5. Analisis *Molecular Docking*

Analisis hasil *molecular docking* spesifik dilakukan menggunakan Biovia Discovery Studio. Dengan cara ini memungkinkan evaluasi interaksi antara molekul ligan dan protein target (Vania *et al.*, 2021). Setelah ligan di-*docking* ke protein, hasilnya dianalisis untuk mengidentifikasi kandidat yang paling menjanjikan untuk studi lebih lanjut. Afinitas pengikatan setiap ligan dihitung berdasarkan energi interaksi yang diprediksi, dan ligan-ligan tersebut diberi peringkat berdasarkan skor afinitas dan dibandingkan dengan skor afinitas senyawa obat lapatinib. Struktur yang di-*docking* juga dianalisis untuk mengidentifikasi interaksi kunci antara ligan dan protein, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik (Agu *et al.*, 2023).

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang didapatkan dapat disimpulkan bahwa

1. Terdapat sekitar 30 jenis tanaman atau bahan tanaman yang sering digunakan dalam pengobatan tradisional kanker payudara yang disebutkan oleh 25 informan dari 5 desa di Kecamatan Palas Kabupaten Lampung Selatan. Tanaman yang sering digunakan adalah rimpang dari tanaman Keladi Tikus (*Drimiopsis maculata*), Kunyit Putih (*Kaempferia rotunda*), dan Temu Lawak (*Curcuma zanthorrhiza*) serta daun Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan Teh Cina.
2. Analisis *in silico* menggunakan pendekatan *molecular docking*, menghasilkan beberapa senyawa fitokimia yang memiliki potensi sebagai inhibitor HER2 seperti; (3R)-5-hydroxy-3-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7,8-dimethoxy-2,3-dihydrochromen-4-one dari tanaman Keladi Tikus (*Drimiopsis maculata*), Luteolin, Apigenin, Butein, Chrysin dari tanaman Kunyit Putih (*Kaempferia rotunda*), 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone dari tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan Demethoxycurcumin dari tanaman Temu Lawak (*Curcuma zanthorrhiza*).

5.2. Saran

Pelestarian pengetahuan dan praktik penggunaan tanaman obat tradisional di masyarakat sangat penting dilakukan agar warisan etnobotani tidak punah dan tetap dapat dimanfaatkan untuk generasi selanjutnya, perlunya analisis lanjutan kandungan fitokimia tanaman secara spesifik yang belum terdata untuk memperbesar peluang penemuan kandidat senyawa obat baru lainnya, dan perlunya pembuktian lebih lanjut pada uji *molecular dynamic*, *in vitro*, dan *in vivo* untuk konfirmasi efektivitas dan spesifisitas senyawa uji terhadap protein target HER2 pada kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiatma, D., Utami, P., Pranitasari, N., & Rasyida, A. U. (2023). Inhibisi Senyawa Aktif Ekstrak Sirsak (*Annona Muricata*) Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium falciparum* Berdasarkan Studi *In silico*. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, *12*(3), 323 – 333.
- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). *Molecular docking* as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific reports*, *13*(1), 13398 – 13416.
- Ahmad, M., Sultana, S., Fazl-i-Hadi, S., Ben Hadda, T., Rashid, S., Zafar, M., Khan, M. A., Khan, M. P. Z., & Yaseen, G. (2014). An ethnobotanical study of medicinal plants in high mountainous region of Chail valley (District Swat- Pakistan). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, *10*(1). 1 – 18.
- Arba, M., Aslikah, N., Arfan, A., Ruslin, R., & Yanuar, A. (2020). Insight on Estrogen Receptor Alpha Modulator from Indonesian Herbal Database: An in-Silico Analysis. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, *17*(2), 343 – 351.
- Arinanda, T. A., & Kurniawan, A. P. (2023). Studi etnobotani tumbuhan berkhasiat obat di Desa Trimodadi, Lampung Utara. *Jurnal Ilmiah Biologi UMA (JIBIOMA)*, *5*(2), 114 – 125.
- Arjmand, B., Hamidpour, S. K., Alavi-Moghadam, S., Yavari, H., Shahbazbadr, A., Tavirani, M. R., Gilany, K., & Larijani, B. (2022). *Molecular docking* as a therapeutic approach for targeting cancer stem cell metabolic processes. *Frontiers in pharmacology*, *13*(768556), 1 – 17.

- Bhat, M. N., Singh, B., Surmal, O., Singh, B., Shivgotra, V., & Musarella, C. M. (2021). Ethnobotany of the Himalayas: Safeguarding medical practices and traditional uses of Kashmir regions. *Biology*, *10*(9), 851 – 896.
- Benet, L.Z., C.M. Hosey, O. Ursu, dan T.I. Oprea. (2016). BDDCS, the rule of 5 and drug ability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *101*, 89 – 98.
- Bistoni, G., & Farhadi, J. (2015). Anatomy and physiology of the breast. *Plastic and reconstructive surgery: Approaches and techniques*, 477 – 485.
- Bongrand, P. (1999). Ligand-receptor interactions. *Reports on progress in Physics*, *62*(6), 921 – 968.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *74*(3), 229 – 263.
- Chang, Y., Hawkins, B. A., Du, J. J., Groundwater, P. W., Hibbs, D. E., & Lai, F. (2022). A Guide to *In silico* Drug Design. *Pharmaceutics*, *15*(1), 49 – 101.
- Coumar, M.S. (2021). *Molecular docking for Computer-Aided Drug Design*. Academic Press Elsevier. London.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, *7*(1), 42717.
- Dery, G., Dzitse, S., & Tom-Dery, D. (2023). Ethnobotanical survey of medicinal plants in Sissala East municipality of the upper West region, Ghana. *Phytomedicine Plus*, *3*(3), 100461 – 100549.
- Diskominfo Kabupaten Lampung Selatan. (2018). *Selayang pandang*. Diakses pada 4 Maret 2025.
<https://www.lampungselatankab.go.id/web/selayang-pandang/>

- Diskominfo Kabupaten Lampung Selatan. (2022). *Pesona keindahan wisata Lampung Selatan surga tersembunyi serambi Sumatera*. Diakses pada 4 Maret 2025.
<https://www.lampungselatankab.go.id/web/2022/05/13/pesona-keindahan-wisata-lampung-selatan-surga-tersembunyi-serambi-sumatera/>
- Dwi, D. K., Sasongkowati, R., & Haryanto, E. (2020). Studi *in silico* sifat farmakokinetik, toksisitas, dan aktivitas imunomodulator brazilian kayu secang terhadap enzim 3-chymotrypsin-like cysteine protease coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 1(1), 76 – 85.
- Efremila, Wardenaar, Evy, Sisillia, L. (2015). Studi etnobotani tumbuhan obat oleh Etnis Suku Dayak di Desa Kayu Tanam Kecamatan Mandor Kabupaten Landak. *Jurnal Hutan Lestari*, 3(2), 234 – 246.
- Garcia-Oliveira, P., Otero, P., Pereira, A. G., Chamorro, F., Carpena, M., Echave, J., Fraga-Corral, M., Simal-Gandara, J., & Prieto, M. A. (2021). Status and challenges of plant-anticancer compounds in cancer treatment. In *Pharmaceuticals*. 14(2), 1 – 28.
- Girithar, H. N., Staats Pires, A., Ahn, S. B., Guillemin, G. J., Gluch, L., & Heng, B. (2023). Involvement of the kynurenine *Pathway* in breast cancer: updates on clinical research and trials. In *British Journal of Cancer*, 129(2), 185 – 203.
- Hadiq, S., & Sirajuddin, W. (2024). Evaluasi penggunaan obat tradisional berdasarkan dimensi ketepatan cara penggunaan. *Jurnal Farmasi IKIFA*, 3(2), 83 – 94.
- Hakiki, A., Andika, A., & Rahmawati, R. (2024). Studi *molecular docking* dan prediksi ADMET senyawa turunan kurkumin sebagai inhibitor kasein kinase 2- α . *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2), 195 – 212.
- Hakim, L. N. (2020). Urgensi revisi undang-undang tentang kesejahteraan lanjut usia. *Sumber*, 17(6), 43 – 55.

- Hasanah, S. N., & Widowati, L. (2016). Jamu pada pasien tumor/kanker sebagai terapi komplementer. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 49 – 59.
- Helmina, S., & Hidayah, Y. (2021). Kajian etnobotani tumbuhan obat tradisional oleh masyarakat Kampung Padang Kecamatan Sukamara Kabupaten Sukamara. *Jurnal Pendidikan Hayati*, 7(1), 20 – 28.
- Husni, H., & Sisilia, L. (2014). Kajian etnobotani tumbuhan obat Etnis Melayu di Desa Sungai Baru dan Desa Sempadian Kabupaten Sambas. *Jurnal Hutan Lestari*, 2(2), 181 – 188.
- Kairys, V., Baranauskiene, L., Kazlauskiene, M., Matulis, D., & Kazlauskas, E. (2019). *Binding affinity* in drug design: experimental and computational techniques. *Expert opinion on drug discovery*, 14(8), 755 – 768.
- Lim, T. K. (2018). *Edible medicinal and non-medicinal plants: Volume 11 modified stems, roots, bulbs*. Springer.
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies an updated review. *Cancers*, 13(17), 4287 – 4317.
- Maulana, A. P. (2024). Meningkatkan perekonomian Indonesia melalui ekspor obat herbal tradisional. *Pemuliaan Keadilan*, 1(3), 55 – 67.
- Mora Lagares, L., & Novič, M. (2022). Recent advances on P-glycoprotein (ABCB1) transporter modelling with *in silico* methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14804 – 14821.
- Nguyen, N. T., Nguyen, T. H., Pham, T. N. H., Huy, N. T., Bay, M. V., Pham, M. Q., Nam, P.C., Vu, V.V., & Ngo, S. T. (2019). Autodock vina adopts more accurate binding poses but autodock4 forms better *binding affinity*. *Journal of chemical information and modeling*, 60(1), 204 – 211.

- Pan, L., Li, J., Xu, Q., Gao, Z., Yang, M., Wu, X., & Li, X. (2024). HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer: A review. *Medicine*, *103*(24), 38508 – 38522.
- Pegram, M., Jackisch, C., & Johnston, S. R. D. (2023). Estrogen/HER2 receptor crosstalk in breast cancer: combination therapies to improve outcomes for patients with hormone receptor-positive/HER2-positive breast cancer. In *npj Breast Cancer*, *9*(1), 45 – 64.
- Pramudiyawati, A., Putri, D. E., Nurfadilah, N., & Wilapangga, A. (2024). Skrining studi *in silico* potensi farmakokinetika dan toksisitas senyawa 6, 10, 14-trimetil-2-pentadekanon dari ekstrak daun ekaliptus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, *4*(1), 1 – 8.
- Puth, M.-T., Neuhäuser, M., & Ruxton, G. D. (2014). Effective use of Pearson's product—moment correlation coefficient. *Animal Behaviour*, *93*, 183 – 189.
- Rakha, E. A., Tse, G. M., & Quinn, C. M. (2023). An update on the pathological classification of breast cancer. *Histopathology*, *82*(1), 5 – 16.
- Rizal, S., Kartika, T., & Septia, G. A. (2021). Studi etnobotani tumbuhan obat di Desa Pagar Ruyung Kecamatan Kota Agung Kabupaten Lahat Sumatera Selatan. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*, *18*(2), 222 – 230.
- Rocha, M., & Ferreira, P. G. (2018). *Bioinformatics algorithms: design and Implementation in Python*. Academic Press.
- Roskoski Jr, R. (2023). Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological research*, *191*, 106774 – 106786.
- Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). *Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sciences and risk assessment*. Academic press.

- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia and Analgesia*, *126*(5), 1763 – 1768.
- Shamsian, S., Sokouti, B., & Dastmalchi, S. (2023). Benchmarking different *docking* protocols for predicting the binding poses of ligands complexed with cyclooxygenase enzymes and screening chemical libraries. *BioImpacts: BI*, *14*(2), 29955 – 29966.
- Siwi, L. H., & Zuhrotun, A. (2019). Tanaman Indonesia yang berpotensi sebagai antikanker. *Farmaka*, *17*(2), 195 – 202.
- Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of *molecular docking* computational tools in drug discovery. *Progress in medicinal chemistry*, *60*, 273 – 343.
- Suherlan, S., Rohayah, R., & Fakhri, T. M. (2021). Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) Secara *In silico*. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, *4*(2), 39 – 50.
- Suherman, A. W. U., Hernawati, D., & Putra, R. R. (2023). Analisis *in silico*: aktivitas senyawa antibakteri dalam *Zingiber aromaticum* terhadap *Salmonella typhi*. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, *11*(1), 620 – 638.
- Suproborini, A., Laksana, M. S. D., & Yudiantoro, D. F. (2018). Etnobotani tanaman antipiretik masyarakat Dusun Mesu Boto Jatiroto Wonogiri Jawa Tengah. *Journal of Pharmaceutical Science and Medical Research*, *1*(1), 1 – 11.
- Vania, L., Widyananda, M. H., Kharisma, V. D., Muhammad Ansori, A. N., Naw, S. W., Maksimiuk, N., Derkho, M., Denisenko, A., Sumantri, N. I., & Nugraha, A. P. (2021). Anticancer activity prediction of *Garcinia mangostana* l. Against HER2-positive breast cancer through inhibiting EGFR, HER2 and IGF1R protein: a bioinformatics study. *Biochemical & Cellular Archives*, *21*(2), 3313 – 3321.

- Wabiser, Y. D., & Kogoya, W. (2023). *Hak Asasi Manusia dan Pendidikan Multikultural (Buku Ajar)*. Widina Media Utama. Bandung.
- Wang, F., Zhang, X., Wang, Y., Chen, Y., Lu, H., Meng, X., Ye, X., & Chen, W. (2023). Activation/inactivation of anticancer drugs by CYP3A4: influencing factors for personalized cancer therapy. *Drug Metabolism and Disposition*, 51(5), 543 – 559.
- Wang, J., Li, B., Luo, M., Huang, J., Zhang, K., Zheng, S., Zhang, S. & Zhou, J. (2024). Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: molecular features and clinical significance. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 83 – 111.
- Winslow, T. (2011). *Anatomy of the Female Breast*. Terese Winslow LLC. Diakses pada 5 April 2025.
<https://www.teresewinslow.com/breast/5cfygg3a1tvi8s0ps7uo25fn9guuq5>
- Winslow, T. (2012). *Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)*. Terese Winslow LLC. Diakses pada 5 April 2025.
<https://www.teresewinslow.com/breast/me4nv6if96kqtlfo99ra00dz0pavcr>
- Winslow, T. (2012). *Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)*. Terese Winslow LLC. Diakses pada 5 April 2025.
<https://www.teresewinslow.com/breast/89t264tvm8t2fx014uoflajok0twll>
- Winslow, T. (2015). *Invasive Ductal Carcinoma (IDC)*. Terese Winslow LLC. Diakses pada 5 April 2025.
<https://www.teresewinslow.com/breast/tck9apdc pdu7i282834fgn9r6y6j4f>
- Winslow, T. (2019). *Invasive Lobular Carcinoma (ILC)*. Terese Winslow LLC. Diakses pada 5 April 2025.
<https://www.teresewinslow.com/breast/2n9mnksfsd4lvyap0a5w43na9ltsx5>

- Yu, W., & MacKerell Jr, A. D. (2016). Computer-aided drug design methods. In *Antibiotics: methods and protocols* (pp. 85-106). New York, NY: Springer New York.
- Yudiyanto, Y., Hakim, N., & Wakhidah, A. Z. (2022). Ethnobotany of medicinal plants from Lampung tribe around way kambas national park, Indonesia. *Nusantara Bioscience*, *14*(1), 84 – 94.
- Yustika, B., Nasution, J., & Riyanto, R. (2022). Jenis tumbuhan obat yang dimanfaatkan untuk pasca melahirkan oleh Etnis Melayu Di Tanjung Pura Kabupaten Langkat, Sumatera Utara. *Jurnal Ilmiah Biologi UMA (JIBIOMA)*, *4*(1), 8 – 17.
- Zubair, M., Wang, S., & Ali, N. (2021). Advanced approaches to breast cancer classification and diagnosis. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 632079 – 632103. Adiatma, D., Utami, P., Pranitasari, N., & Rasyida, A. U. (2023). Inhibisi Senyawa Aktif Ekstrak Sirsak (*Annona Muricata*) Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium falciparum* Berdasarkan Studi *In silico*. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, *12*(3), 323-333.