

***NETWORK PHARMACOLOGY DAN MOLECULAR DOCKING***  
**EKSTRAK JARAS GAMBIR (*Uncaria gambir* ROXB.) DALAM**  
**PREDIKSI AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**Oleh :**

**NATHASYA SHASYKIRANA MAHENDRA**

**08061182126007**

**JURUSAN FARMASI**  
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN**  
**ALAM UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2025**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : *Network Pharmacology* dan *Molecular Docking*  
Ekstrak Jaras Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.)  
Dalam Prediksi Aktivitas Antikanker Payudara

Nama Mahasiswa : Nathasya Shasykirana Mahendra

NIM : 08061182126007

Jurusan : FARMASI


Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **16 Januari 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 16 Januari 2025

Pembimbing:

1. Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc.

NIP. 198605282012121005

(  
.....)

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.

NIP. 197010011999031003

(  
.....)

Pembahas:

1. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.

NIP. 196807231994032003

(  
.....)

2. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D.

NIP. 198803252015042002

(  
.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



(  
.....)  
Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

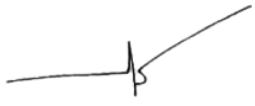
Judul Skripsi : *Network Pharmacology dan Molecular Docking* Ekstrak  
Jaras Gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) Dalam Prediksi  
Aktivitas Antikanker Payudara  
Nama Mahasiswa : Nathasya Shasykirana Mahendra  
NIM : 08061182126007  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal **10 Maret 2025** serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Indralaya, 10 Maret 2025

Ketua:


1. Dr. Apt. Shaum Shiyon, M.Sc.  
NIP. 198605282012121005

(  
.....)

Anggota:

2. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.  
NIP. 197010011999031003
3. Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003
4. Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc, Ph.D.  
NIP. 198803252015042002

(  
.....)

(  
.....)

(  
.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nathasya Shasykirana Mahendra  
NIM : 08061182126007  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan  
Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 10 Maret 2025  
Penulis,



Nathasya Shasykirana Mahendra  
NIM. 08061182126007

## PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Nathasya Shasykirana Mahendra  
NIM : 08061182126007  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan  
Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*)” atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“*Network Pharmacology dan Molecular Docking Ekstrak Jarak Gambir (Uncaria gambir Roxb.) Dalam Prediksi Aktivitas Antikanker Payudara*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 10 Maret 2025

Penulis,



Nathasya Shasykirana Mahendra  
NIM. 08061182126007

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)*

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, diri sendiri, ayah, bunda, keluarga besar, almamater, sahabat, dan semua orang baik yang telah kebersamai ~**

*“Maka sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan.”*

*(Q.S Al-Insyirah: 5)*

*“Ingatlah, sesungguhnya pertolongan Allah itu dekat.”*

*(Q.S Al-Baqarah: 214)*

*"Tuhanmu tidak meninggalkan engkau (Muhammad) dan tidak (pula) membencimu"*

*(Q.S Ad-Dhuha: 3)*

*“Apapun yang jadi takdirmu pasti akan mencari jalannya sendiri untuk menemukanmu”*

*(Ali bin Abi Thalib)*

**Motto:**

***“They said, ‘you gotta fake it, till you make it’. And I did.”***

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, atas karunia dan rahmat Allah SWT, shalawat salam penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan umatnya. Berkat karunia dan izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan kali ini dengan segala kerendahan hati, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa Ta'ala, berkat ridho, rahmat, dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dan mendapatkan ilmu yang berharga, serta Baginda Nabi Muhammad Shalallaahu 'Alayhi Wassalam yang memberikan suri tauladan untuk umatnya.
2. Kedua orang tua penulis, Ayah (Hendra Hidayatullah, S.E) dan Bunda (Rima Meiliyanti, S.E) yang sangat penulis sayangi. Terima kasih atas semua doa, nasihat, rasa sayang dan dukungan dalam bentuk apapun kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini. Semoga ayah dan bunda senantiasa diberikan kesehatan dan kebahagiaan agar bisa selalu menemani penulis di setiap tahapan yang akan datang.
3. Diri saya sendiri yang tidak menyerah dan mampu menghadapi semua proses. Terima kasih karena mampu bertahan dan terus berkembang untuk menjadi diri yang lebih baik selama menjalankan perkuliahan ini.
4. Keluarga besar, yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu. Terima kasih atas doa dan dukungan yang telah diberikan. Khususnya, kepada bagian keluarga yang menjadi inspirasi penulis untuk mengambil topik skripsi ini. Penulis berharap dengan sepenuh hati agar kesehatan selalu menyertai.
5. Bapak Prof. Dr. Taufiq Marwa, S.E, M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si., PhD., selaku Dekan Fakultas

Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si selaku Ketua Jurusan Farmasi yang telah menyediakan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat berjalan dengan lancar.

6. Bapak Dr. Apt. Shaum Shiyah, M.Sc, selaku Dosen Pembimbing I beserta Ibu Galih Pratiwi (Istri) yang selalu mempercayakan penulis dari awal perkuliahan dan memberikan ilmu dan meluangkan waktunya untuk memberikan motivasi, dukungan, nasihat, bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si. selaku Dosen Pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, mendoakan dan memberikan semangat serta motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
8. Ibu Prof. Dr. Miksusanti, M.Si. dan ibu Apt. Najma Annuria Fithri, M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji atas semua saran dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Ibu Apt. Herlina, M.Kes selaku dosen pembimbing akademik penulis yang telah membimbing, memberiksan saran dan masukan selama perkuliahan.
10. Kepada seluruh dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
11. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis (Kak Fitri dan Kak Tawan) Jurusan Farmasi FMIPA UNSRI yang telah banyak memberikan bantuan selama perkuliahan ini.
12. Seluruh staff Kemahasiswaan FMIPA Universitas Sriwijaya, terutama Mba Eka dan Kak Bambang yang telah banyak memberikan bantuan, dan nasihat serta doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
13. Sahabat penulis “Salamomo”, Melinda, Luthfiyyah, Cahya, Rahmah, Rissa dan Kinanti. Terima kasih sebanyak-banyaknya atas semua dukungan, kebersamaan dan memori yang dilakukan bersama-sama selama perkuliahan ini. Semoga pertemanan ini akan terus berlanjut dan bisa melewati proses selanjutnya bersama.



14. Sahabat penulis, Salsabila Jihan Utami dan Nyayu Nisrina Maulidina, yang selalu menemani dan mendengarkan keluh kesah penulis selama masa perkuliahan. Terima kasih atas waktu dan perhatian yang diberikan untuk memastikan perkembangan dan lingkungan penulis selama ini.
15. Pasangan yang menemani penulis selama pengerjaan skripsi ini. Terima kasih atas perhatian, dukungan serta waktu yang diberikan serta memberi pandangan baru dan memori yang baik kepada penulis di masa akhir perkuliahan.
16. Kakak-kakak yang sudah penulis anggap seperti saudara sendiri, Kak Jasmine Rani Aisyah, yang selalu ada dan membantu penulis dari awal keputusan penulis mengambil jurusan Farmasi sebagai pilihan. Kak Rifqi yang memberi dukungan serta perhatian kepada penulis.
17. Kakak-kakak yang kedua penulis, Kak Athirah dan Kak Innah yang banyak sekali memberi bantuan dan perhatian kepada penulis selama masa perkuliahan ini. Kak Annisa Dwi Yuliana, terima kasih atas segala perhatian waktu yang diluangkan untuk mendengarkan ocehan adik kecilnya ini.
18. Kakak-kakak asuh 2018, 2019, dan 2020 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik asuh (Hesty, Nadiah dan Dian) yang telah membantu dan mendoakan penulis.
19. Tim NUNIS Bar (Kak Adinda, Kak Arum, Kak Azza), terima kasih karena semua perjuangan yang dilakukan bersama saat proses perkembangan NUNIS.
20. Tim Gilogalo (Melinda, Kevin, Luthfiyyah, Salsabilla, Helen, Violent, Danil dan Angel), terima kasih karena telah berjuang bersama-sama dan memberikan semangat kepada penulis selama masa kuliah dan masa skripsi.
21. Keluarga Eksternal HKMF, Kak Nishu, yang banyak membantu penulis selama ini baik di organisasi maupun di luar organisasi. Teman-teman dan adik-adik eksternal (Abel, Lala, Dila, Tami, Adel, Aurel, Nadah, Amel, Rista, Siti dan Aurellia) yang banyak membantu penulis selama di

perkuliahan ini. Semoga semua kebaikan yang kalian berikan akan berbalas sebaik mungkin juga kepada kalian semua.

22. Teman-teman BPH Ekselensia (Fathur, Rissa, Bintang, Uswatun, Sarah, Melin, Kevin, Mujek, Destri, Fakhira, Yohana, Putra, Mumtaz, Malau, Jesika, dan Fika) atas cerita dan kebersamaan selama 1 periode kepengurusan.
23. Teman penulis, Queen yang selalu ada untuk penulis sedari kecil dan Ghazi yang selalu mendengarkan keluh kesah penulis selama perkuliahan.
24. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2021 terutama Farmasi A terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 3,5 tahun ini.
25. Seluruh pihak terkait yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Dalam penulisan skripsi ini tentu masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Hanya kepada Allah penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Indralaya, 10 Maret 2025  
Penulis,



Nathasya Shasykirana Mahendra  
NIM. 08061182126007

***Network Pharmacology dan Molecular Docking* Ekstrak Jaras Gambir  
(*Uncaria gambir* Roxb.) Dalam Prediksi Aktivitas Antikanker Payudara**

**Nathasya Shasykirana Mahendra  
08061182126007**

**ABSTRAK**

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada wanita, sehingga diperlukan agen terapeutik baru yang lebih efektif dan minim efek samping. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi komponen bioaktif jaras gambir sebagai agen antikanker payudara, menganalisis interaksinya dengan protein target melalui *network pharmacology*, serta mengevaluasi mekanisme molekulernya menggunakan *molecular docking*. *Network pharmacology* digunakan untuk mengidentifikasi target protein dan mekanisme molekulernya, sedangkan *molecular docking* mengevaluasi interaksi senyawa aktif dengan protein target. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa dalam jaras gambir memiliki afinitas kuat terhadap protein yang berperan dalam proliferasi dan apoptosis sel kanker, seperti AKT1, TP53, BCL2, TNF, dan EGFR. Interaksi ini dikonfirmasi melalui *binding affinity* serta ikatan hidrogen dan hidrofobik pada residu kunci. Jalur utama yang terlibat meliputi PI3K-AKT, p53 *signaling pathway*, dan TNF *signaling pathway*. Senyawa seperti chlorogenic acid dan isoquercitrin berinteraksi dengan target protein melalui ikatan hidrogen dan hidrofobik, sementara morin hydrate, naringenin, quercetin, eriodictyol, ribofuranoside dan scopoletin menunjukkan aktivitas serupa dengan obat perbandingan (erlotinib). Hasil ini menegaskan bahwa delapan senyawa tersebut menjadi senyawa terbaik yang terkandung pada jaras gambir dengan potensi sebagai agen terapi kanker payudara.

**Kata kunci:** *in silico*, jaras gambir, kanker payudara, *network pharmacology*, *molecular docking*

## **Network Pharmacology and Molecular Docking of Gambir Extract (*Uncaria gambir* Roxb.) In Predicting Anti Breast Cancer Activity**

**Nathasya Shasykirana Mahendra**  
**08061182126007**

### ***ABSTRACT***

Breast cancer is the leading cause of death in women, so new therapeutic agents are needed that provide better efficacy and have minimal side effects. This study aims to explore the bioactive components of the gambir pathway as an anti-breast cancer agent, analyze its interaction with target proteins through network pharmacology, and evaluate its molecular mechanism using molecular docking. Network pharmacology was used to identify target proteins and their molecular mechanisms, while molecular docking evaluates the interaction of active compounds with target proteins. The results indicated that the compounds in the gambir pathway exhibit a strong affinity for proteins involved in cancer cell proliferation and apoptosis, including AKT1, TP53, BCL2, TNF, and EGFR. This interaction was confirmed by binding affinity as well as hydrogen and hydrophobic bonding at key residues. The main pathways involved include the PI3K-AKT, p53 signaling pathway, and TNF signaling pathway. Compounds such as chlorogenic acid and isoquercitrin interact with target proteins through hydrogen and hydrophobic bonds, while morin hydrate, naringenin, quercetin, eriodictyol, ribofuranoside, and scopoletin show similar activity to the reference drug (erlotinib). The results confirm that these eight compounds found in the gambir pathway hold the greatest potential as therapeutic agents for breast cancer.

**Keywords:** **breast cancer, in silico, jaras gambir, network pharmacology, molecular docking**

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO .....	v
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK .....	xi
<i>ABSTRACT</i> .....	xii
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
DAFTAR ISTILAH .....	xx
DAFTAR SINGKATAN .....	xxiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Kanker Payudara .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Stadium Klinis .....	6
2.1.3 Patofisiologi .....	8
2.1.4 Metastasis Kanker Payudara .....	10
2.1.5 Faktor Risiko Kanker Payudara .....	12
2.1.6 Pengobatan Kanker Payudara .....	14
2.2 Tanaman Gambir ( <i>Uncaria gambir</i> Roxb.) .....	22
2.2.1 Definisi Gambir .....	22
2.2.2 Taksonomi Gambir .....	25
2.2.3 Senyawa Fitokimia Jaras Gambir .....	25
2.3 Studi <i>In Silico</i> .....	27
2.3.1 <i>Network Pharmacology</i> .....	27
2.3.2 <i>Molecular Docking</i> .....	28
2.4 Sumber <i>Database</i> .....	29
2.4.1 <i>Protein Data Bank</i> (PDB) .....	29
2.4.2 PubChem .....	30
2.5 Aplikasi Perangkat Lunak .....	30
2.5.1 <i>PASS Online</i> .....	30
2.5.2 <i>SwissTargetPrediction</i> .....	30
2.5.3 <i>STITCH</i> .....	31
2.5.4 <i>STRING</i> .....	31

2.5.5	Cytoscape .....	32
2.5.7	PyMOL .....	32
2.5.8	AutoDock Vina .....	33
2.6	Ikatan Kimiawi .....	33
BAB III	METODE PENELITIAN .....	36
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian .....	36
3.2	Alat dan Bahan .....	36
3.2.1	Alat .....	36
3.2.2	Bahan .....	37
3.3	Pengolahan Sampel .....	38
3.3.1	Preparasi Jaras Gambir .....	38
3.3.2	Analisis Profil Senyawa Menggunakan LC-HRMS .....	38
3.4	Studi <i>In Silico</i> .....	39
3.4.1	<i>Network Pharmacology</i> .....	39
3.4.2	<i>Molecular Docking</i> .....	41
BAB IV	PEMBAHASAN .....	45
4.1	Eksplorasi Komponen Senyawa dari Jaras Gambir dan Target Potensial yang Terkait dengan Aktivitas Antikanker Payudara .....	45
4.1.1	Preparasi Jaras Gambir .....	45
4.1.2	Hasil Prediksi Aktivitas Senyawa Metabolit Menggunakan PASS <i>Online</i> .....	47
4.1.3	Hasil Prediksi Target Senyawa Melalui SwissTargetPrediction .....	48
4.1.4	Hasil Pengumpulan Protein Target Penyembuhan Kanker Payudara Melalui GENECARDS .....	48
4.1.5	Hasil Pengumpulan Target Jaras Gambir Pada Kanker Payudara .....	48
4.2	Analisis Interaksi Molekuler Senyawa Dengan Target Potensial Dalam Penyembuhan Kanker Payudara Berbasis <i>Network Pharmacology</i> .....	50
4.2.1	Identifikasi Jalur Persinyalan Kanker Payudara Melalui KEGG <i>Pathway</i> .....	50
4.2.2	Hasil Interaksi Protein-protein (PPI) Menggunakan STRING .....	57
4.2.3	Hasil Visualisasi <i>Functional Enrichment</i> .....	62
4.2.4	Hasil Interaksi Protein-senyawa (CPI) Menggunakan STITCH .....	69
4.2.5	Visualisasi Hasil Analisis <i>Network Pharmacology</i> Menggunakan Cytoscape .....	71
4.3	Mekanisme Jaras Gambir Sebagai Agen Terapi Kanker Payudara Melalui Pendekatan Analisis <i>In Silico</i> Studi Komputasi .....	78
4.3.1	<i>Molecular Docking</i> .....	78
4.3.2	Analisis <i>Hasil Docking</i> .....	91
4.3.3	Hasil Analisis Farmakofor .....	102

BAB V	PENUTUP .....	109
5.1	Kesimpulan .....	109
5.2	Saran .....	110
DAFTAR PUSTAKA	.....	111
LAMPIRAN	.....	125
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	.....	176

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi kanker payudara; (a) teori sel induk kanker; (b) teori stokastik .....	9
Gambar 2. Proses metastasis kanker payudara .....	10
Gambar 3. Perbandingan antara sel epitel payudara normal dan sel payudara dengan mutasi gen HER2 .....	12
Gambar 4. Posisi gen BRCA1 dan BRCA2 .....	13
Gambar 5. Mastektomi kanker payudara .....	15
Gambar 6. Mekanisme radioterapi membunuh sel .....	16
Gambar 7. Mekanisme kemoterapi kanker payudara .....	17
Gambar 8. Struktur kimia senyawa pembanding erlotinib .....	18
Gambar 9. Mekanisme erlotinib pada kanker payudara .....	19
Gambar 10. Jenis-jenis gambir .....	23
Gambar 11. Skema pembuatan jaras gambir .....	24
Gambar 12. Jaras gambir .....	25
Gambar 13. Interseksi protein target pada penyembuhan kanker payudara (STPKP) dan jaras gambir (STMG) .....	49
Gambar 14. Jalur persinyalan kanker payudara melalui KEGG <i>pathway</i> .....	51
Gambar 15. Estrogen pada sitoplasma .....	52
Gambar 16. Protein RAS pada membran plasma .....	53
Gambar 17. Protein kinase B pada sel tubuh .....	53
Gambar 18. Protein p53 dalam sel tubuh .....	54
Gambar 19. Jalur persinyalan apoptosis kanker payudara melalui KEGG <i>pathway</i> .....	56
Gambar 20. Interaksi protein-protein melalui STRING .....	57
Gambar 21. (a) STRING <i>pathway</i> apoptosis terhadap PPI; (b) STRING <i>pathway breast cancer</i> terhadap PPI .....	59
Gambar 22. Hasil visualisasi <i>functional enrichment</i> jalur <i>breast cancer</i> (a) <i>gene ontology biological process enrichment</i> ; (b) <i>reactome pathway enrichment</i> .....	63
Gambar 23. Visualisasi mekanisme <i>enzyme-linked receptor protein signaling pathway</i> .....	64
Gambar 24. Mekanime jalur PI3K/AKT .....	65
Gambar 25. Hasil visualisasi <i>functional enrichment</i> jalur apoptosis (a) <i>gene ontology biological process enrichment</i> ; (b) <i>reactome pathway enrichment</i> .....	67
Gambar 26. Interaksi senyawa-protein melalui STITCH .....	69
Gambar 27. Visualisasi PPI <i>network pharmacology</i> dengan Cytoscape .....	71
Gambar 28. Visualisasi CPI <i>network pharmacology</i> dengan Cytoscape .....	75
Gambar 29. Visualisasi <i>network pharmacology</i> jaras gambir terhadap agen terapi kanker payudara .....	77
Gambar 30. Visualisasi hasil <i>cross docking</i> senyawa uji dengan nilai	



	<i>binding affinity</i> terendah, (A) protein AKT1- isoquercitrin, (B) protein BCL2-naringenin, (C) protein EGFR-isoquercitrin, (D) protein TNF-naringenin, (E) protein TP53-chlorogenic acid.....	90
Gambar 31.	Ikatan hidrogen dan hidrofobik dari AKT1 dan isoquercitrin .....	96
Gambar 32.	Ikatan hidrogen dan hidrofobik pada BCL2 dan naringenin .....	97
Gambar 33.	Ikatan hidrogen dan hidrofobik pada EGFR dan isoquercitrin .....	99
Gambar 34.	Ikatan hidrogen dan hidrofobik pada TNF dan naringenin .....	100
Gambar 35.	Ikatan hidrogen dan hidrofobik pada TP53 dan chlorogenic acid .....	102
Gambar 36.	Keterangan titik anotasi farmakofoor .....	103

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi tumor primer (T) .....	7
Tabel 2. Stadium kanker payudara .....	8
Tabel 3. Kandungan fitokimia gambir .....	26
Tabel 4. Jenis ikatan kimia .....	34
Tabel 5. Hasil LC-HRMS tertinggi yang berkaitan dengan aktivitas biologis kanker payudara .....	46
Tabel 6. Data interseksi protein target STPKP dalam STMG .....	49
Tabel 7. Hasil analisis PPI menggunakan STRING .....	58
Tabel 8. Pemetaan protein target berdasarkan <i>pathway</i> apoptosis dalam penyembuhan kanker payudara .....	60
Tabel 9. Pemetaan protein target berdasarkan <i>pathway breast cancer</i> dalam penyembuhan kanker payudara .....	61
Tabel 10. Skor interaksi senyawa-protein yang berasosiasi langsung .....	70
Tabel 11. Hasil analisis PPI <i>network pharmacology</i> dengan Cytoscape .....	72
Tabel 12. Hasil analisis CPI <i>network pharmacology</i> dengan Cytoscape .....	75
Tabel 13. Data protein yang digunakan dalam <i>docking</i> .....	78
Tabel 14. Daftar struktur 3D dan 2D ligan .....	80
Tabel 15. Hasil prediksi sifat fisikokimia .....	84
Tabel 16. Hasil validasi metode atau <i>redocking</i> .....	87
Tabel 17. Hasil <i>cross docking</i> senyawa uji .....	89
Tabel 18. Hasil residu asam amino .....	92
Tabel 19. Hasil visualisasi 2D dan 3D interaksi residu asam amino .....	93
Tabel 20. Hasil analisis farmakofor .....	105

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum.....	125
Lampiran 2. Skema <i>Network Pharmacology</i> .....	126
Lampiran 3. Skema <i>Molecular Docking</i> .....	128
Lampiran 4. Daftar Senyawa Fitokimia Jaras Gambir Hasil Analisis dengan LC-HRMS.....	129
Lampiran 5. Hasil Prediksi Aktivitas Biologis Senyawa Jaras Gambir Melalui PASS <i>Online</i> .....	135
Lampiran 6. Hasil Prediksi Protein Target Senyawa Jaras Gambir dengan SwissTargetPrediction.....	137
Lampiran 7. Hasil Prediksi Protein Target Penyakit Kanker Payudara dengan GENECARDS.....	141
Lampiran 8. Struktur 3D protein.....	148
Lampiran 9. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Pembanding.....	150
Lampiran 10. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Cholorogenic Acid.....	151
Lampiran 11. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Eriodyctyol.....	152
Lampiran 12. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Isoquercitrin.....	153
Lampiran 13. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Morin Hydrate.....	154
Lampiran 14. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Naringenin.....	155
Lampiran 15. Hasil Visualisasi <i>Cross Docking</i> Senyawa Uji dengan Ligan Quercetin.....	156
Lampiran 16. Hasil Nilai <i>Binding Affinity Cross Docking</i> Menggunakan AutoDock Vina.....	157
Lampiran 17. Hasil Residu Asam Amino.....	160
Lampiran 18. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Residu Asam Amino.....	164

## DAFTAR ISTILAH

Aksilla	: Area penting yang mengandung kelenjar getah bening, pembuluh darah, dan saraf yang mendukung sirkulasi serta respons imun.
<i>Alkylating agent</i>	: obat kemoterapi yang merusak DNA sel kanker dengan menambahkan gugus alkil, menghambat replikasi, dan memicu apoptosis.
Angiogenesis	: proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada.
Antineoplastik	: kelompok obat yang digunakan untuk menghambat atau menghancurkan pertumbuhan sel neoplastik (sel kanker) dalam tubuh.
Apoptosis	: mekanisme kematian sel yang dikontrol protein seperti caspase dan BCL2.
Autofosforilasi	: proses khusus dengan mekanisme enzim berupa memfosforilasi dirinya sendiri untuk mengaktifkan jalur sinyal seluler.
<i>Binding affinity</i>	: ukuran kekuatan interaksi antara molekul dan targetnya, biasanya antara ligan dengan protein target.
Caspase	: kelompok enzim protease yang berperan penting dalam apoptosis, inflamasi, dan diferensiasi sel.
<i>Closeness centrality</i>	: ukuran sentralitas dalam analisis jaringan yang mengukur seberapa dekat suatu node dengan semua <i>nodes</i> lainnya dalam jaringan.
<i>Cluster</i>	: sekelompok <i>nodes</i> yang memiliki keterkaitan erat berdasarkan hubungan atau fungsi yang sama dalam jaringan.
<i>Co-expression</i>	: ekspresi dua gen yang terjadi bersamaan dalam kondisi tertentu.
<i>Degree</i>	: jumlah koneksi atau interaksi yang dimiliki oleh suatu <i>node</i> dalam jaringan interaksi.
Diferensiasi	: sel berubah menjadi bentuk yang lebih spesifik dengan fungsi tertentu.
Dimerisasi	: proses pembentukan dimer dari dua molekul yang berinteraksi melalui ikatan kovalen atau non-kovalen.
<i>Edges</i>	: garis penghubung antar <i>nodes</i> dalam jaringan yang menggambarkan interaksi atau hubungan antara berbagai komponen dalam sistem farmakologi.
Farnesilasi	: proses penambahan gugus farnesil ke ujung C-terminal dari protein RAS dengan bantuan enzim farnesiltransferase dan menjadi transportasi awal protein RAS dari sitosol ke membran endoplasma.
Fosforilasi	: proses enzim kinase menambahkan gugus fosfat ke protein lain.

<i>Gene co-occurrence</i>	: kecenderungan dua gen muncul bersama dalam berbagai genom, menunjukkan kemungkinan hubungan fungsional.
<i>Gene fusions</i>	: penggabungan dua gen menjadi satu, menghasilkan protein dengan fungsi gabungan.
HER2- <i>positive</i>	: kanker yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan.
Hidrofilik	: sifat suatu zat yang suka air atau memiliki afinitas tinggi terhadap air.
Hidrofobik	: sifat suatu zat yang tidak suka air atau cenderung menolak air.
Hipoksia	: kondisi jaringan tubuh mengalami kekurangan oksigen untuk menjalankan fungsi metaboliknya secara optimal.
<i>In silico</i>	: analisis atau simulasi berbasis komputer dalam penelitian ilmiah.
<i>In vitro</i>	: eksperimen yang dilakukan di luar organisme hidup, biasanya dalam kultur sel atau sistem buatan.
Intravasi	: proses masuknya sel kanker atau sel abnormal lainnya ke dalam pembuluh darah atau pembuluh limfatik dari jaringan asalnya.
Invasi	: proses masuk dan penyebaran suatu entitas ke lingkungan atau jaringan baru.
Jalur ekstrinsik	: mekanisme apoptosis yang dipicu oleh sinyal eksternal, yaitu interaksi antara ligan apoptosis dengan reseptor kematian di permukaan sel.
Jalur intrinsik	: mekanisme apoptosis yang dipicu oleh stres internal sel, seperti kerusakan DNA, stres oksidatif, atau gangguan mitokondria.
Karsinogenik	: zat atau senyawa yang dapat menyebabkan kanker dengan merangsang mutasi genetik atau mengganggu mekanisme kontrol pertumbuhan sel.
Komputasional	: penggunaan komputer dan algoritma untuk menganalisis, memodelkan, atau menyelesaikan masalah.
Luminal A	: subtipe kanker payudara yang positif terhadap reseptor estrogen (ER <sup>+</sup> ) dan/atau progesteron (PR <sup>+</sup> ), tetapi negatif terhadap HER2.
Luminal B	: subtipe kanker payudara yang positif terhadap reseptor estrogen (ER <sup>+</sup> ) dan/atau progesteron (PR <sup>+</sup> ) tetapi lebih agresif dengan HER2 <sup>+</sup> atau HER2 <sup>-</sup> .
Metastasis	: proses penyebaran sel kanker dari tumor primer ke bagian lain dalam tubuh melalui darah, sistem limfatik.
<i>Molecular docking</i>	: teknik untuk memprediksi interaksi ligan dengan target protein.

<i>Network pharmacology</i>	: pendekatan dalam farmakologi yang menganalisis interaksi obat, target biologis, dan jalur molekuler dalam jaringan kompleks untuk memahami mekanisme kerja obat.
<i>Nodes</i>	: unit atau titik dalam suatu jaringan yang mewakili entitas.
Nodul aksilla	: kelenjar getah bening yang terletak di ketiak (area aksilla).
Nodul regional	: kelenjar getah bening (limfatik) di sekitar area utama suatu penyakit atau tumor.
Palmitoilasi	: proses penambahan gugus palmitoil pada residu sistein di dekat domain farnesilasi yang dikatalisis oleh enzim palmitoyltransferase yang membantu peningkatan afinitas protein RAS.
<i>PEGylation</i>	: proses penambahan PEG ke obat untuk meningkatkan stabilitas dan kelarutan serta mengurangi reaksi imun.
Progenitor	: sel awal atau prekursor yang dapat berdiferensiasi menjadi jenis sel tertentu tetapi memiliki kapasitas pembelahan lebih terbatas dibandingkan sel induk.
Proliferasi	: pertumbuhan dan pembelahan sel.
Proteasom	: kompleks enzim yang berperan dalam degradasi protein di dalam sel.
<i>Protein homology</i>	: kesamaan antar protein akibat asal evolusi yang sama.
Resistensi	: kemampuan suatu entitas untuk menahan pengaruh luar yang dapat merugikannya.
RMSD	: ukuran statistik yang digunakan untuk mengukur perbedaan atau deviasi antara dua struktur.
<i>Senescence</i>	: keadaan penuaan seluler di mana sel berhenti membelah secara permanen tetapi tetap hidup dan aktif secara metabolik.
Sitokin proinflamasi	: molekul sinyal yang menginduksi dan mengatur respon peradangan dalam tubuh.
Sitotoksisitas	: efek merusak atau mematikan terhadap sel yang dapat disebabkan oleh zat kimia, respons imun, atau faktor fisik.
Stokastik	: proses acak yang dipengaruhi oleh mutasi genetik, faktor lingkungan, dan mekanisme biologis lainnya.
<i>Text mining</i>	: proses mengekstraksi informasi dari teks secara otomatis.
Transduksi sinyal	: proses sel menerima, memproses, dan merespons sinyal dari lingkungannya melalui serangkaian reaksi biokimia.
<i>Triple-negative BC</i>	: kanker yang negatif terhadap ER, PR, dan HER2.
Ubiquitinasi	: proses penambahan protein ubiquitin ke suatu protein target untuk menandainya agar dihancurkan oleh proteasom.

## DAFTAR SINGKATAN

AKT	: Protein kinase B
ATM	: <i>Ataxia-telangiectasia mutated</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
ATR	: <i>Ataxia telangiectasia and rad3-related</i>
Aven	: <i>Cell death regulator Aven</i>
BAK	: <i>BCL2 antagonist/killer</i>
BAX	: <i>BCL2-associated X protein</i>
BCL2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
BRCA	: <i>Breast cancer gene</i>
CADD	: <i>Computer-aided drug design</i>
Caspase	: <i>Cysteiny aspartic acid protease</i>
CCL2	: <i>C-C motif chemokine ligand 2</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CDKN	: <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor</i>
CHK	: <i>Checkpoint kinase</i>
CPI	: <i>Compund-protein interaction</i>
CSC	: <i>Cancer stem cells</i>
DIABLO	: <i>Direct IAP binding protein with low PI</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DR	: <i>Death receptor</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptor</i>
EGFR-TKIs	: <i>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors</i>
EMT	: <i>Epithelial-mesenchymal transition</i>
ER	: <i>Estrogen receptor</i>
FAS	: <i>Fatty acid synthase</i>
FASL	: <i>Fatty acid synthase ligand</i>
FDR	: <i>False discovery rate</i>
GSK	: <i>Glikogen sintase kinase</i>
Gy	: <i>Gray</i>
HBXIP	: <i>Hepatitis b X-interacting protein</i>
HDAC	: <i>Histone deacetylase</i>
HER	: <i>Human epidermal growth factor receptor</i>
Kb	: <i>Kilo basa</i>
KEGG	: <i>Kyoto encyclopedia of genes and genomes</i>
LBDD	: <i>Ligand-based drug design</i>
LC50	: <i>Lethal dose 50</i>
LC-HRMS	: <i>Liquid chromatography high resolution mass spectrometry</i>
MDM	: <i>Murine double minute</i>
MET	: <i>Mesenchymal-epithelial transition</i>
MMP	: <i>Metaloproteinase matriks</i>
MOE	: <i>Molecular operating environment</i>
mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>

NF- $\kappa$ B	: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NIH	: National institutes of health
NK	: Natural killer
Nox	: Phorbol-12-myristate13-acetate induced protein
Pa	: Probability of activity
PARP	: Poly (ADP-ribose) polymerase
PASS	: Prediction of activity spectra for substances
PDBid	: Protein data bank identifier
Pi	: Probability of inactivity
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-kinase
PIP	: Phosphatidylinositol phosphate
PPI	: Protein-protein interaction
PR	: Progesterone receptor
PTEN	: Phosphatase tensin homolog
RAF	: Rapidly accelerated fibrosarcoma
RAS	: Rat sarcoma virus oncogene
RMSD	: Root mean standard deviation
RNA	: Ribonucleic acid
ROS	: Reactive oxygen species
SBDD	: Structure-based drug design
SIB	: Swiss institute of bioinformatics
SMAC	: Second mitochondrial activator of caspases
STAT	: Signal transducer and activator of transcription
STITCH	: Search tool for interactions of chemicals
STMG	: Seleksi target molekul gambir
STPKP	: Seleksi target dan prediksi kanker payudara
STRING	: Search tool for the retrieval of interacting genes/proteins
TKI	: Tyrosine kinase inhibitor
TNBC	: Triple-negative breast cancer
TNF	: Tumor necrosis factor
TNFR1	: Tumor necrosis factor receptor 1
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
TOF	: Time-of-flight
TOPO	: Topoisomerase
TP53	: Tumor protein 53
TRAIL	: TNF-related apoptosis-inducing ligand
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor
ZEB	: Zinc finger E-box binding homeobox



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker dengan jumlah kasus terbesar saat ini yang kerap menyerang wanita dengan tanda dan gejala yang ditunjukkan berupa adanya benjolan pada payudara. Kanker payudara termasuk dalam tumor ganas yang menyebabkan kerusakan pada kelenjar susu atau jaringan penunjang payudara. Penyakit ini menyebabkan sel dan jaringan payudara mengalami perubahan yang abnormal dan mengalami pembelahan sel yang tidak terkendali (Nugroho dan Fauzi, 2024).

Berdasarkan data dari World Cancer Research Fund International (2022), kasus kanker payudara pada tahun 2022 telah mencapai 2.296.840 kasus baru pada wanita. Negara Indonesia menempati peringkat ke-8 untuk negara dengan kasus kanker payudara tertinggi. Data Globacon dari World Health Organization (2018), menunjukkan bahwa kanker payudara menjadi kasus penyakit kanker yang paling banyak dengan angka kasus 58.256 kasus dengan persentase 16,7% dari total 348.809 kasus kanker. Kematian yang terjadi akibat dari penyakit kanker payudara ini mencapai 17 orang dari 100 ribu penduduk. Kasus kanker payudara ini terus mengalami peningkatan dengan penderita terbanyak ada wanita yang berusia di antara 40-45 tahun (Kemenkes RI, 2018).

Standar protokol terapi kanker payudara yang diterapkan saat ini berupa pembedahan disertai dengan radioterapi dan kemoterapi. Penerapan kemoterapi atau radioterapi ini bertujuan untuk mencegah sel kanker timbul kembali dengan

menargetkan protein pada sel kanker payudara yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran sel untuk berkembang biak. Terapi tersebut tidak sepenuhnya efektif dan masih menimbulkan efek samping berbahaya. Pembedahan tidak bisa dilakukan, terutama pada kasus kanker yang telah menyebar, sementara radioterapi akan kehilangan efektivitasnya pada kasus kanker stadium tinggi dan penerapan dosis yang lebih tinggi akan melewati batas aman toksisitas bagi jaringan dan organ sehat disekitarnya (Ye *et al.* 2023).

Penggunaan obat-obatan kimia pada kemoterapi juga dinilai kurang efektif dalam memicu proses kematian sel kanker secara teratur. Kemoterapi sering kali gagal dalam memicu kematian sel kanker secara teratur, terutama pada kanker yang telah mengalami resistensi terhadap obat, sehingga mengurangi keberhasilan terapi secara keseluruhan. Keterbatasan ini menimbulkan kebutuhan terhadap adanya pengembangan obat antineoplastik baru yang dapat secara spesifik menargetkan protein sel kanker payudara tanpa merusak jaringan dan organ sehat disekitarnya (Ismaryani *et al.* 2018).

Pengembangan pengobatan kanker berbasis bahan alam telah banyak diteliti sebagai upaya untuk mengurangi efek samping obat dalam tubuh. Senyawa alami yang terkandung dalam berbagai tumbuhan menunjukkan potensi besar sebagai alternatif dalam terapi kanker. Hal ini didukung dengan beberapa penelitian baru, seperti penggunaan asam jawa, ekstrak daun tin, serta ekstrak paku tanduk rusa yang diteliti mampu berperan sebagai agen antikanker baru yang menjanjikan dan minim efek samping. Penelitian-penelitian tersebut masih memiliki keterbatasan, terutama dalam hal mekanisme kerja spesifik. Oleh karena

itu, diperlukan penelitian lebih lanjut menggunakan bahan alam lain, seperti jaras gambir, yang berpotensi sebagai agen antikanker dengan karakteristik farmakologis yang lebih optimal dan efek samping yang lebih rendah (Ramadhan *et al.* 2024; Winanta dan Sari, 2023; Jumaryatno *et al.* 2023).

Gambir merupakan tanaman dengan genus *Uncaria* yang termasuk dalam famili *Rubiaceae* yang memiliki keberagaman struktural yang mampu menghasilkan berbagai mekanisme aktivitas biologis yang dapat menjadi sumber senyawa antikanker yang berasal dari alam (Mahendra dan Azhar, 2022). Tanaman gambir mengandung senyawa polifenol berupa katekin yang menjadi komponen bioaktif utama yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi. Aktivitas antioksidan tersebut yang berpotensi menjadi agen antikanker alami yang mampu bekerja secara selektif pada sel-sel kanker. Pada penelitian (Rahmaddiansyah *et al.* 2022), katekin memiliki efek sitotoksik dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 22,91  $\mu\text{g/ml}$  yang membuktikan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antiproliferatif terhadap pertumbuhan sel kanker (Bakhtra *et al.* 2023).

Sebuah cara untuk menemukan pengembangan obat baru dari bahan alam adalah menerapkan pendekatan inovatif untuk memahami cara kerja zat aktif dari bahan alam dalam memberikan efek terapeutiknya terhadap penyakit dengan memprediksi jaringan gen yang diatur oleh senyawa aktif tanaman obat. Penerapan pendekatan satu obat-satu target-satu penyakit dinilai sudah tidak efisien lagi. Strategi yang berfokus pada satu target dinilai hanya efektif pada penyakit yang disebabkan oleh mutasi gen tunggal dan kurang efektif untuk

penyakit kompleks yang melibatkan interaksi banyak gen. Kanker termasuk penyakit kompleks yang lebih sesuai dengan pendekatan obat multitarget (Noor *et al.* 2022).

*Network pharmacology* termasuk pendekatan integratif yang berbasis *in silico* yang bertujuan untuk membangun jaringan hubungan antara protein-senyawa dengan penyakit-gen untuk membuktikan mekanisme yang mendasari efek terapeutik dari pengembangan obat dari bahan alam. *Molecular docking* mampu memperkuat pemahaman dari aktivitas farmakologis dan mekanisme kerja senyawa aktif tanaman obat hingga tingkat molekuler (Ding *et al.* 2021). Penggabungan *network pharmacology* dengan *molecular docking* yang digunakan untuk mengeksplorasi getah gambir sebagai agen antikanker payudara diharapkan membantu pengembangan obat antineoplastik baru yang dapat secara spesifik menargetkan protein dari sel kanker payudara.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Apa saja komponen bioaktif dari ekstrak jaras gambir yang dapat menjadi target yang potensial terhadap aktivitas antikanker payudara?
2. Apa saja komponen yang menjadi daerah fokus kerja interaksi antara senyawa biokatif dalam jaras gambir dengan protein serta enzim sel kanker payudara berdasarkan pendekatan *network pharmacology*?

3. Bagaimana hasil analisis interaksi molekuler senyawa ekstrak jaras gambir dengan protein sel kanker payudara dan potensi dari setiap senyawa bioaktifnya?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan sebagai berikut:

1. Mengeksplorasi komponen bioaktif dari ekstrak jaras gambir yang dapat menjadi target yang potensial terhadap aktivitas antikanker payudara berdasarkan hasil LC-HRMS.
2. Menentukan komponen yang menjadi daerah fokus kerja interaksi antara senyawa bioaktif ekstrak jaras gambir dengan protein dan enzim sel kanker payudara berdasarkan pendekatan *network pharmacology*.
3. Mengetahui interaksi molekuler yang terjadi pada senyawa bioaktif ekstrak jaras gambir dan mengetahui potensi dari setiap senyawa bioaktif dari ekstrak jaras gambir.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan mampu menjadi referensi baru untuk pengembangan obat bahan alam bagi akademisi di bidang kefarmasian, serta diharapkan menjadi pemahaman lebih lanjut terkait penemuan baru untuk terapi alternatif penyakit kanker payudara yang lebih aman dan spesifik menggunakan ekstrak jaras gambir.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adriana, L., Dewi, C. & Nasir, N.H. (2023). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun keji beling (*Strobilanthes crispus* BI) terhadap pertumbuhan bakteri *Staphylococcus epidermidis* dan *Pseudomonas aeruginosa*. *JPMW*, **2(3)**: 162-174. <https://doi.org/10.54883/jpmw.v2i3.82>.
- Ahmadi, M., Valizadeh, A., Bazavar, M. & Yousefi, B. (2022). Investigating the role of quercetin in increasing the rate of cisplatin-induced apoptosis via the NF-Kb pathway in MG-63 cancer cells. *Drug Res.*, **72(7)**: 385-389. <https://doi.org/10.1055/a-1842-7424>.
- Akyuni, Q., Putri, D.H., Achyar, A. & Ahda, Y. (2023). Prediksi interaksi senyawa genistein dan daidzein pada ekspresi ESR2 dengan *molecular docking*. *JSB*, **8(1)**: 32-37. <https://doi.org/10.24036/srmb.v8i1.166>.
- Aliqa, T., Safrida, C.L., Batu, M.S.L., Nasution, H., Safrina, Z., Azizah, S., *et al.* (2021). Analisis dan perbandingan data spektrum UV, IR, dan NMR terhadap struktur senyawa skopoletin. *KATALIS*, **4(1)**: 39-45. <https://ejurnalunsam.id/index.php/katalis/article/view/3877>.
- Al-Qubati, A.A., Rahmadi, M., Widiandani, T., Al-Maamari, J.N. & Khotib, J. (2024). The role of IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in breast cancer development and progression. *Pharm. Educ.*, **24(3)**: 32-38. <https://doi.org/10.46542/pe.2024.243.3238>.
- Amalia, A., Hendarto, H. & Mustika, A. (2023). In silico analysis of *Nigella sativa* bioactive compounds as fertility potential in folliculogenesis disorders. *JPPRes*, **11(5)**: 733-742. [https://doi.org/10.56499/jppres23.1610\\_11.5.733](https://doi.org/10.56499/jppres23.1610_11.5.733).
- Anindya, Y.M., Rejeki, D.S., Nurhidayati, L.G. & Fakhrunnisa, F. (2024). Aktivitas antibakteri kombinasi ekstrak etanol daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dan daun sirih hijau (*Piper betle* L.) terhadap bakteri *staphylococcus aureus*. *JCSE*, **1(2)**: 67-75. <https://journal.pubsains.com/index.php/jcse/article/view/163>.
- Astuti, P.D.Y., Fadilah, F., Promsai, S. & Bahtiar, A. (2024). Integrating molecular docking and molecular dynamics simulations to evaluate active compounds of *Hibiscus schizopetalus* for obesity. *J. Appl. Pharm. Sci.*, **14(4)**: 176-187. <http://doi.org/10.7324/JAPS.2024.158550>.
- Azevedo, D.Q., Campioni, B.M., Pedroz, L.F.A., Medina-Franco, J.L., Castilho, R.O. & Maltarollo, V.G. (2024). A critical assessment of bioactive

- compounds databases. *Future Med. Chem.*, **16(10)**: 1029-1051. <https://doi.org/10.1080/17568919.2024.2342203>.
- Bakhtra, D.D.A., Uyun, H.S.K., Eriadi, A., Fajrina, A., Wiliantari, S., Pranciska, W., *et al.* (2023). Pengaruh pemberian katekin terhadap kultur sel kanker serviks. *JFH*, **15(2)**: 163-170. <http://dx.doi.org/10.52689/higea.v15i2.561>.
- Bao, B., Mitrea, C., Wijesinghe, P., Marchetti, L., Girsch, E., Farr, R.L., *et al.* (2017). Treating triple negative breast cancer cells with erlotinib plus a select antioxidant overcomes drug resistance by targeting cancer cell heterogeneity. *Sci Rep*, **7(1)**: 44125. <https://doi.org/10.1038/srep44125>.
- Basha, S.A.A., Yunous M. & Ahmed, J. (2018). PASS: a computerized prediction of biological activity spectra for chemical substances. *IJPR*, **8(6)**:1441-1445. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>.
- Bhosale, S., Jadar, P.G., Jalalpure, S.S., Patil, V.S. & Hiremath, K. (2024). Computational analysis of salmali malabarica (*Bombax ceiba*) for the management of ulcerative colitis. *J. Appl. Pharm. Sci.*, **14(11)**: 189-195. <http://doi.org/10.7324/JAPS.2024.161733>.
- Borys, S., Brązert, M., Jankowski, M., Kocherova, I., Ożegowska, K., Celichowski, P., *et al.* (2018). Enzyme linked receptor protein signaling pathway is one of the ontology groups that are highly up-regulated in porcine oocytes before in vitro maturation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, **32(5)**: 21-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334402/>.
- Burley, S.K., Piehl, D.W., Vallat, B. & Zardecki, C. (2024). RCSB Protein Data Bank: Supporting research and education worldwide through explorations of experimentally determined and computationally predicted atomic level 3D biostructures. *IUCrJ*, **11(3)**: 279-286. <https://doi.org/10.1107/S2052252524002604>.
- Chairunisa, U., Eriadi, A. & Ramadhani, P. (2023). Studi uji *in silico* secara molecular docking interaksi antara protein target pada proses inflamasi (kulit berjerawat) TGF- $\beta$ 1 (PDB ID: 3TZM) dengan senyawa aktif madecassoside. *JFH*, **15(2)**: 197-205. <http://dx.doi.org/10.52689/higea.v15i2.560>.
- Chander, S., Tang, C.R., Al-Maqtari, H.M., Jamalis, J., Penta, A., Hadda, T.B., *et al.* (2017). Synthesis and study of anti-HIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1, 3, 4, 5-tetrahydro-2H-1, 5-benzodiazepin-2-one derivatives. *Bioorg. Chem.*, **72**: 74-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.03.013>.
- Chen, X., Yan, C.C., Zhang, X., Zhang, X., Dai, F., Yin, J., *et al.* (2016). Drug-target interaction prediction: Databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform.*, **17(4)**: 696-712. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv066>.

- Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G. & Pakdel, F. (2023). A basic review on estrogen receptor signaling pathways in breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, **24(7)**: 6834. <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>.
- Cruceriu, D., Baldasici, O., Balacescu, O. & Berindan-Neagoe, I. (2020). The dual role of *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: Molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol.*, **43**: 1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>.
- Daina, A. Michielin, O. & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *NAR*, **47**: 357-364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>.
- Dari, D.W., Andika, A. & Mirajunnisa, M. (2022). Uji potensi senyawa metabolit sekunder tanaman putri malu (*Mimosa pudica* L.) sebagai inhibitor xanthine oxidase secara *in silico*. *Lambung Farmasi*, **3(2)**: 171-183. <https://doi.org/10.31764/lf.v3i2.8385>.
- Debnath, S., Sarkar, A., Mukherjee, D.D., Ray, S., Mahata, B., Mahata, T., *et al.* (2022). Eriodictyol mediated selective targeting of the TNFR1/FADD/TRADD axis in cancer cells induce apoptosis and inhibit tumor progression and metastasis. *Transl. Oncol.*, **21**: 101433. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101433>.
- Desa, S., Osman, A. & Hyslop, R. (2017). In Silico assessment of drug-like properties of phytocannabinoids in *Cannabis sativa*. *EDUCATUM*, **4(2)**: 1-7.
- di Camillo Orfali, G., Duarte, A.C., Bonadio, V., Martinez, N.P., De Araújo, M.E.M.B., Priviero, F.B.M., *et al.* (2016). Review of anticancer mechanisms of isoquercitin. *World J. Clin. Oncol.*, **7(2)**: 189. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i2.189>.
- Ding, Q., Zhu, W., Diao, Y., Xu, G., Wang, L., Qu, S., *et al.* (2021). Elucidation of the mechanism of action of ginseng against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by a network pharmacology-based strategy. *Front. Pharmacol.*, **11**: 611794. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.611794>.
- Drullinsky, P.R. & Hurvitz, S.A. (2020). Mechanistic basis for PI3K inhibitor antitumor activity and adverse reactions in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, **181**: 233-248. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05618-1>.
- Eldridge, S. (2024). *HER2 gene expression in breast cancer: Implications for targeted therapy and personalized medicine*. Springer Nature, Berlin. Jerman.
- Fadzillah, S.N., Hernawati, D. & Putra, R.R. (2024). Analisis *in silico*: Aktivitas antiinflamasi dan prediksi toksisitas senyawa metabolit sekunder daun



- ciplukan (*Physalis peruviana* L.). *Bioscientist*, **12(1)**: 517-539. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v12i1.9592>.
- Fang, T., Hu, S., Song, X., Wang, J., Zuo, R., Yun, S., *et al.* (2024). Combination of monensin and erlotinib synergistically inhibited the growth and cancer stem cell properties of triple-negative breast cancer by simultaneously inhibiting EGFR and PI3K signaling pathways. *Breast Cancer Res. Treat.*, **207(2)**: 435-451. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07374-y>.
- Fath, D.H.M., Muchlisin, M.A. & Jamil, A. S. (2024). Analisis network pharmacology senyawa metabolit sekunder tanaman lengkuas (*Alpinia galanga*) pada penyakit kanker. *J. Islamic Pharm.*, **9(1)**: 43-49. <https://doi.org/10.18860/jip.v9i1.27094>.
- Febriyanti, N.K.S. (2022). Uji *in silico* ellagic acid sebagai agen anti hiperpigmentasi. *JJMS*, **4(1)**: 25-32. <https://doi.org/10.36873/jjms.2021.v4.i1.704>.
- Fristiohady, A. & Agustina, I. (2020). Review artikel: Apoptosis pada kanker payudara. *Media Farmasi*, **16(2)**: 130-140. <https://doi.org/10.32382/mf.v16i2.1561>.
- Fristiohady, A. & Haruna, L.A. (2020). Review jurnal: Potensi spons laut sebagai anti kanker payudara. *JMPI*, **6(1)**: 30-52. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v6i01.56>.
- Gao, J., Wang, N., Song, W., Yuan, Y., Teng, Y. & Liu, Z. (2024). Mechanisms underlying the synergistic effects of chuanxiong combined with Chishao on treating acute lung injury based on network pharmacology and molecular docking combined with preclinical evaluation. *JEP*, **325**: 117862. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117862>.
- Geng, P.X. (2024). Characterizing the binding mechanism of sparsentan to the Type-2 Angiotensin II receptor using AutoDock Vina. *bioRxiv*, **3**: 1-7. <https://doi.org/10.1101/2024.03.22.586129>.
- George, B., Gui, B., Raguraman, R., Paul, A.M., Nakshatri, H., Pillai, M.R., *et al.* (2022). AKT1 transcriptomic landscape in breast cancer cells. *Cells*, **11(15)**: 2290. <https://doi.org/10.3390/cells11152290>.
- Gimple, R.C. & Wang, X. (2019). RAS: Striking at the core of the oncogenic circuitry. *Front. Oncol.*, **9**: 965. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00965>.
- Gopallawa, I. & Lee, R.J. (2020). Targeting the phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B pathway in airway innate immunity. *World J. Biol. Chem.*, **11(2)**: 30. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v11.i2.30>.

- Han, Z., Song, L., Qi, K., Ding, Y., Wei, M. & Jia, Y. (2020). Deciphering the key pharmacological pathways and targets of yisui qinghuang powder that acts on myelodysplastic syndromes using a network pharmacology-based strategy. *eCAM*, **2020(1)**: 8877295. <https://doi.org/10.1155/2020/8877295>.
- Hasan, I. & Djakaria, H.M. (2013). Kematian sel akibat radiasi. *Radioter. Onkol. Indones.*, **4(2)**: 39-77. <https://www.pori.or.id/wp-content/uploads/2015/08/jori-9-jadi-1.pdf>.
- Herdini, H. (2023). Studi *in silico*: Senyawa aktif akar senggugu (*Clerodendrum serratum*) terhadap penghambatan reseptor human chitotriosidase-1 (HCHIT1) sebagai antiasma. *Sainstech*, **33(2)**: 91-107. : <https://doi.org/10.37277/stch.v33i2>.
- Huang, S.Y. (2020). Exploring binding pathways and mechanisms of protein–ligand interactions. *CMS*, **10(3)**: 1448. <https://doi.org/10.1021/acs.cms.9b05226>.
- Idres, Y.M., McMillan, N.A. & Idris, A. (2022). Hyperactivating p53 in human papillomavirus-driven cancers: A potential therapeutic intervention. *Mol. Diagn. Ther.*, **26(3)**: 301-308. <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00583-5>.
- Irawati, I. & Sardjan, M. (2022). Pola persepahan obat kemoterapi kanker payudara di rumah sakit Lavalette kota Malang. *PHARMADEMICA*, **1(2)**: 80-85. <https://doi.org/10.54445/pharmademica.v1i2.12>.
- Iskandar, D. & Ramadhan, N.A. (2020). Pembuatan teh daun gambir (*Uncaria gambir* Roxb) asal Kalimantan Barat pada variasi suhu pengeringan. *Technoscientia*, **13(1)**: 20-27. <http://dx.doi.org/10.22373/ekw.v1i1.523>.
- Ismaryani, A.I.A. (2018). Efek ekstrak dan fraksi daun salung (*Psychotria viridiflora*) reinw. Ex. Blume pada sel kanker serviks hela. *Jurnal Kebidanan: Jurnal Ilmu Kesehatan Budi Mulia*, **8(1)**: 43-50. <https://doi.org/10.35325/kebidanan.v8i1.124>.
- Jamkhande, P., Ghante, M. & Kshirsagar, R. (2024). In silico pass predictions and exploration of antioxidant and anti-inflammatory activity of *Citrus karna* Raf. Fruit. *Medeni. Med. J.*, **39(1)**: 49-58. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2024.49775>
- Jassal, B., Matthews, L., Viteri, G., Gong, C., Lorente, P., Fabregat, A., *et al.* (2020). The reactome pathway knowledgebase. *NAR*, **48(1)**: 498-503. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1031>.
- Jumaryatno, P., Wardhani, K.T. & Fitria, A. (2023). Evaluasi aktivitas sitotoksik ekstrak paku tanduk rusa [*Platyserium coronarium* (J. Koenig ex OF Müll.)]

- Desv. terhadap sel kanker payudara MCF-7. *Majalah Farmaseutik*, **19(4)**: 557-564. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v19i4.85592>.
- Juvenile, R. (2025). BRCA gene mutations and their role in breast cancer: Advances in diagnosis and treatment. *JOR*, **18(2)**:145-160. <https://doi.org/10.3390/jor13091593>.
- Kalli, S., Semine, A., Cohen, S., Naber, S.P., Makim, S.S. & Bahl, M. (2018). American joint committee on cancer's staging system for breast cancer: What the radiologist needs to know. *Radiographics*, **38(7)**: 1921-1933. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180056>.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). Panduan penatalaksanaan kanker payudara. [Diakses Pada 4 September 2024]. Available from: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>.
- Khudzaifi, M., Kalsum, S.A. & Nisak, A.Z. (2024). *Molecular docking* senyawa flavonoid daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap protein estrogen alfa (RE- $\alpha$ ) sebagai kandidat obat antikanker payudara. *Sains Medisina*, **3(1)**: 1-9. <https://wpcpublisher.com/jurnal/index.php/sainsmedisina/article/view/462>.
- Kim, S., Park, J.M., Park, S., Jung, E., Ko, D., Park, M., *et al.* (2023). Suppression of TNBC metastasis by doxazosin, a novel dual inhibitor of c-MET/EGFR. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **42(1)**: 292. <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02866-z>.
- Kolberg, L., Raudvere, U., Kuzmin, I., Adler, P., Vilo, J. & Peterson, H. (2023). G: Profiler—interoperable web service for functional enrichment analysis and gene identifier mapping. *NAR*, **51(1)**: 207-212. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad347>.
- Kolářová, I., Melichar, B., Sirák, I., Vaňásek, J., Petera, J., Horáčková, K., *et al.* (2024). The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Current Oncology*, **31(3)**: 1207-1220. <https://doi.org/10.3390/curroncol31030090>.
- Kusumawaty, J., Noviati, E., Sukmawati, I., Srinayanti, Y. & Rahayu, Y. (2021). Efektivitas edukasi SADARI (pemeriksaan payudara sendiri) untuk deteksi dini kanker payudara. *ABDIMAS*, **4(1)**: 496-501. <https://journal.umtas.ac.id/index.php/ABDIMAS/article/view/1177>.
- Kızıldaş, H., Bingöl, Z., Gören, A.C., Pinar, S.M., Alwasel, S.H. & Gülçin, İ. (2021). LC-HRMS profiling of phytochemicals, antidiabetic, anticholinergic and antioxidant activities of evaporated ethanol extract of *Astragalus brachycalyx* Fischer. *J. Chem. Metrol.*, **15(2)**: 135-151. <https://doi.org/10.25135/jcm.62.2107.2155>.

- Lee, W.Y., Lee, C.Y., Kim, Y.S. & Kim, C.E. (2019). The methodological trends of traditional herbal medicine employing network pharmacology. *Biomolecules*, **9(8)**: 362. <https://doi.org/10.3390/biom9080362>.
- Li, Y., Ye, R., Dai, H., Lin, J., Cheng, Y., Zhou, Y., *et al.* (2025). Exploring TNFR1: From discovery to targeted therapy development. *J. Transl. Med.*, **23(1)**: 71. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06122-0>.
- Lindeman, G.J., Lok, S.W., Bergin, A.R., Whittle, J.R., Shackleton, K., Sherman, P., *et al.* (2017). Safety and efficacy of the BCL2 inhibitor venetoclax in estrogen receptor (ER) and BCL2-positive metastatic breast cancer: The mBEP study. *JCO*, **35(15)**: 1044-1044. [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.1044](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1044).
- Loibl, S. & Gianni, L. (2017). HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, **389(10087)**: 2415–2429. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e3283414e87>.
- Lu, H., Guo, Y., Gupta, G. & Tian, X. (2019). Mitogen-activated protein kinase (MAPK): New insights in breast cancer. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **38(1)**: 51-59. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018028386>.
- Lyall, F. (2010). *Biochemistry*. Basic Science in Obstetrics and Gynaecology, 143–171. Churchill Livingstone. Edinburgh. Inggris.
- Mahendra, I. & Azhar, M. (2022). Ekstraksi dan karakterisasi katekin dari gambir (*Uncaria gambir* Roxb). *Periodic*, **11(1)**: 5-7. <http://ejournal.unp.ac.id/index.php/kimia>.
- Manalu, D.S.T. & Armyanti, T. 2019. Analisis nilai tambah gambir di Indonesia (sebuah tinjauan literatur). *MAHATANI*, **2(1)**: 46-67. <https://doi.org/10.52434/mja.v2i1.676>.
- Mangla, B., Mittal, P., Kumar, P. & Aggarwal, G. (2024). Multifaceted role of erlotinib in various cancer: Nanotechnology intervention, patent landscape, and advancements in clinical trials. *Med. Oncol.*, **41(7)**: 173. <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02414-5>.
- Manik, S., Rozalina, R. & Indra, S.B. (2024). Analisis faktor-faktor yang mempengaruhi produksi gambir (*Uncaria gambir* Roxb) di Desa Bandar Baru Kecamatan Sitellu Tali Urang Jehe Kabupaten Pakpak Bharat. *Hibrida*, **1(2)**: 11-22. <https://doi.org/10.31869/me.v7i2.2709>.
- Manning, B.D. & Toker, A. (2017). AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*, **169(3)**: 381-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>.

- Marei, H.E., Althani, A., Afifi, N., Hasan, A., Caceci, T., Pozzoli, G. & Cenciarelli, C. (2021). p53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell. Int.*, **21**: 703. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02396-8>.
- Marlinda, M. (2019). Identifikasi kadar katekin pada gambir (*Uncaria gambir* Roxb). *Jurnal Optimalisasi*, **4(1)**: 47-53. <http://jurnal.utu.ac.id/joptimalisasi/article/view/1474/0>.
- Mayer, I.A. & Arteaga, C.L. (2016). The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment. *Annu. Rev. Med.*, **67(1)**: 11-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-062913-051343>.
- McMurry, J. (2016). *Organic Chemistry*. Edisi ke-9. Cengage Learning. Boston. Amerika Serikat.
- Mir, W.R., Bhat, B.A., Kumar, A., Dhiman, R., Alkhanani, M., Almilaibary, A., et al. (2023). Network pharmacology combined with molecular docking and in vitro verification reveals the therapeutic potential of *Delphinium roylei* munz constituents on breast carcinoma. *Front. Pharmacol.*, **14**: 1135898. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1135898>.
- Muhammed, M.T. & Aki-Yalcin, E. (2024). Molecular docking: Principles, advances, and its applications in drug discovery. *LDDD*, **21(3)**: 480-495. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>.
- Muniraj, N., Siddharth, S. & Sharma, D. (2019). Bioactive compounds: Multi-targeting silver bullets for preventing and treating breast cancer. *Cancers*, **11(10)**: 1563. <https://doi.org/10.3390/cancers11101563>.
- Nasrul, W., Satria, D., Arief, R. K., Arel, A., Suwita, L., Ernanda, R., et al. (2024). Peningkatan produktifitas dan pendapatan kelompok tani dengan pembuatan katekin gambir (*Uncaria gambir* Roxb). *Surya Abdimas*, **8(1)**: 1-7. <https://doi.org/10.37729/abdimas.v8i1.3540>.
- Naufa, F., Mutiah, R. & Indrawijaya, Y.Y.A. (2022). Studi *in silico* potensi senyawa katekin teh hijau (*Camellia sinensis*) sebagai antivirus SARS CoV-2 terhadap spike glycoprotein (6LZG) dan main protease (5R7Y). *J. Food Pharm. Sci.*, **10(1)**: 584-596. [www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA](http://www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPA).
- Naushafira, N.D., Hanuna, H., Dewi, M.K. & Selius, W.V.N. (2022). Kajian sistematik: Aktivitas kuersetin sebagai inhibitor kanker payudara secara *in vitro*. *Generics J. Res. Pharm.*, **2(2)**: 105-112. <https://doi.org/10.14710/genres.v2i2.15774>.
- Nerín, C., Bourdoux, S., Faust, B., Gude, T., Lesueur, C., Simat, T., et al. (2022). Guidance in selecting analytical techniques for identification and quantification of non-intentionally added substances (NIAS) in food contact

- materials (FCMS). *FAC*, **39(3)**: 620-643.  
<https://doi.org/10.1080/19440049.2021.2012599>.
- Noor, F., Tahir, M., Ashfaq, U.A., Albutti, A., Alwashmi, A.S. & Aljasir, M.A. (2022). Network pharmacology approach for medicinal plants: review and assessment. *Pharmaceuticals*, **15(5)**: 572.  
<https://doi.org/10.3390/ph15050572>.
- Nugroho, A.W. & Fauzi, A. (2024). Studi docking molekuler senyawa turunan acetoxychavicol acetat (ACA) pada protein target ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , dan HER-2 sebagai agen sitotoksik. *Jurnal Farmasetis*, **13(3)**: 111-122.  
<https://doi.org/10.32583/far.v13i3.2318>.
- Nuraini, M. & Ruswanto. (2021). Studi *in silico* senyawa galangin lengkuas (*Alpinia galanga*) sebagai antikanker terhadap kanker payudara. *OJS*, **1**: 178–191.  
[https://ejurnal.universitastbth.ac.id/index.php/P3M\\_PSNDPK/article/view/1330/0](https://ejurnal.universitastbth.ac.id/index.php/P3M_PSNDPK/article/view/1330/0).
- O'Grady, S. & Morgan, M.P. (2021). Calcium transport and signalling in breast cancer: functional and prognostic significance. *J. Sem. Cancer*, **72**: 19-26.  
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.006>.
- Park, M., Kim, D., Ko, S., Kim, A., Mo, K. & Yoon, H. (2022). Breast cancer metastasis: Mechanisms and therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.*, **23(12)**: 6806. <https://doi.org/10.3390/ijms23126806>.
- Petrucci, R.H., Herring, F.G., Madura, J.D. & Bissonnette, C. (2023). *General chemistry: principles and modern applications*. Edisi ke-12. Pearson Education. Hoboken. Amerika Serikat.
- Petrucelli, N., Daly, M.B. & Feldman, G.L. (2010). Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *GIM*, **12(5)**: 245-259.  
<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f>.
- Pistritto, G., Trisciuglio, D., Ceci, C., Garufi, A. & D'Orazi, G. (2016). Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging*, **8(4)**: 603.  
<https://doi.org/10.18632/aging.100934>.
- Porebska, N., Pożniak, M., Matynia, A., Żukowska, D., Zakrzewska, M., Otlewski, J., *et al* (2021). Galectins as modulators of receptor tyrosine kinases signaling in health and disease. *CGFR*, **60**: 89-106.  
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.03.004>.
- Pramanik, F., Satari, M.H. & Azhari, A. (2023). Cytotoxic activity of gambier leave (*Uncaria gambir*) ethyl acetate extract on mouse embryonic fibroblast

- cell (NIH-3T3) using mtt assay. *Open Dent. J.*, **17(1)**: 1-6. <https://doi.org/10.2174/18742106-v17-e230109-2022-78>.
- Prasetyawan, F., Saristiana, Y. & Salmasfattah, N. (2024). Drug analysis of favipiravir for covid-19 treatment based on *Lipinski's rule of five*: Application of quantum mechanics in drug design. *JECDS*, **1(2)**: 38-45. <https://e-jurnal.mediainsancreative.org/index.php/jecds/article/view/198>.
- Purnama, A., Rizki, D.R., Qanita, I., Iqhrammullah, M., Ahmad, K., Mardina, V., *et al.* (2022). Molecular docking investigation of calotropone as a potential natural therapeutic agent against pancreatic cancer. *JAPTR*, **13(1)**: 44-49. [https://doi.org/10.4103/japtr.japtr\\_143\\_21](https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_143_21).
- Quzwain, F. (2015). Tumorigenesis tumor filodes payudara serta peranan estrogen dan progesteron sebagai faktor hormonal. *JMJ*, **3(2)**: 140-151. <https://doi.org/10.22437/jmj.v3i2.3090>.
- Rahayuningsih, E., Budhijanto, W., Rosyid, R.I. & Ayuningtyas, Y.I. (2019). Pengawetan ekstrak zat warna alami dari gambir (*Uncaria gambir*) dalam pelarut air. *JTKI*, **18(1)**: 22-29. <https://doi.org/10.5614/jtki.2019.18.1.4>.
- Rahmaddiansyah, R., Hasani, S., Zikrah, A.A. & Arisanty, D. (2022). The effect of gambier catechin isolate on cervical cancer cell death (hela cell lines). *OAMJMS*. **10(B)**: 1293-1297. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8779>.
- Rahmawati, A.A. & Yuniarti, E. (2024). Literature article review: Gambir plant (*Uncaria gambir* Roxb) as antioxidant producer. *J. Serambi Biol.*, **9(1)**: 57-63. <https://doi.org/10.24036/srmb.v9i1.316>.
- Ramadhan, D.S.F., Indraswari, N.L.A., Hakim, S., Rusli, R., Nurisyah, N., Asikin, A., *et al.* 2024. Identifikasi metabolit bioaktif pada asam jawa (*Tamarindus indica* L.) menggunakan komputasi dinamika molekuler untuk penargetan her-2 kanker payudara. *JMPI*, **10(1)**: 268-279. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.520>.
- Rivera, J.A.B. (2024). A metallomics exploration of titanium bioactivity in the human body. *Doctoral dissertation*. Ph.D. University of Puerto Rico, Rio Piedras. Puerto Rico.
- Rout, T., Mohapatra, A. & Kar, M. (2024). A systematic review of graph-based explorations of PPI networks: Methods, resources, and best practices. *Netw. Model. Anal. Health. Inform. Bioinforma.*, **13(1)**: 29. <https://doi.org/10.1007/s13721-024-00467-0>.
- Sabarni, S. (2015). Teknik pembuatan gambir (*Uncaria gambir* Roxb) secara tradisional. *Elkawanie*, **1(1)**: 105-112. <http://dx.doi.org/10.22373/ekw.v1i1.523>.

- Sahu, R., Gupta, P.K., Mishra, A. & Kumar, A. (2023). Ayurveda and in silico approach: A challenging proficient confluence for better development of effective traditional medicine spotlighting network pharmacology. *Chin. J. Integr. Med.*, **29(5)**: 470-480. <https://doi.org/10.1007/s11655-022-3584-x>.
- Saputra, L.I., Frisitiohady, A. & Hajrul, M. (2022). Review: Patofisiologi, epidemiologi, dan lini sel kanker payudara. *Pharmauho*, **8(1)**: 17-22. <http://dx.doi.org/10.33772/pharmauho.v8i1.13093>.
- Saputra, A., Wientarsih, I., Rafi, M., Sutardi, L.N. & Mariya, S. (2024). LC-HRMS metabolite profiling of *Lunasia amara* stem bark and in silico study in breast cancer receptors. *Indonesian J. Pharm.*, **35(1)**: 116-125. <https://doi.org/10.22146/ijp.6938>.
- Sari, I.W., Junaidin & Pratiwi, D. (2020.) Studi *molecular docking* senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B) pada protein  $\alpha$ -glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, **7(2)**: 54-60. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>.
- Saudale, F.Z. & Suatu, I.R. (2020). Pemodelan homologi komparatif fabp belalang kembara (*Locusta migratoria*) dengan PHYRE2 dan skrining virtual inhibitor potensial. *Indo. J. Chem. Res.*, **7(2)**: 127-140. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2020.7-fre>.
- Seka, O.A. & Elfidiah, I. (2023). Optimizing the effect of gambir sap extract as an organic inhibitor to reduce scale formation at Pertamina Hulu Energi (OK/RT) peninjauan district, OKU regency. *Int. J. Adv. Multidiscip. Res. Stud.*, **3(5)**: 73-77. <https://www.multiresearchjournal.com/admin/uploads/archive-1693818718.pdf>.
- Shadidizaji, A., Cinisli, K.T., Warda, M., Cicek, B. & Hacimuftoglu, A. (2024). Virtual insights into the quercetin-Melampsora lini-derived effector AvrM14 interaction: An in silico exploration of plant defense mechanisms. *Physiol. Mol. Plant. Pathol.*, **129**: 102200. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2023.102200>.
- Shah, N., Mohammad, A.S., Saralkar, P., Sprowls, S.A., Vickers, S.D., John, D., *et al.* (2018). Investigational chemotherapy and novel pharmacokinetic mechanisms for the treatment of breast cancer brain metastases. *Pharmacol. Res.*, **132**: 47-68. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.021>.
- Shofi, M. (2021). Analisis senyawa  $\alpha$ -spinasterol pada biji trembesi (*Samanea saman* (Jacq.) Merr) terhadap penghambatan *3c-Like Protease Sars-Cov-2* melalui uji *in silico*. *Jurnal Sintesis*, **2(2)**: 74-88. <https://jurnal.iik.ac.id/index.php/jurnalsintesis/article/view/22/22>.



- Siagian, J.I., Purnomo, H. & Sasmito, E. (2022). Studi *in silico* senyawa dalam teripang sebagai imunomodulator. *J. Pharm. Sci.*, **5(1)**: 33-41. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v5i1.99>.
- Smith, H.L., Southgate, H., Tweddle, D.A. & Curtin, N.J. (2020). DNA damage checkpoint kinases in cancer. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **22(2)**: 1-15. <https://doi.org/10.1017/erm.2020.3>.
- Srinivasan, M., Gangurde, A., Chandane, A.Y., Tagalpallewar, A., Pawar, A. & Baheti, A.M. (2024). Integrating network pharmacology and *in silico* analysis deciphers Withaferin-A's anti-breast cancer potential via hedgehog pathway and target network interplay. *Brief. Bioinform.*, **25(2)**: 1-21. <https://doi.org/10.1093/bib/bbae032>.
- Suparna, K. & Sari, L.M.K.K.S. (2022). Kanker payudara: diagnostik, faktor risiko, dan stadium. *GM*, **2(1)**: 42-48. <https://doi.org/10.23887/gm.v2i1.47032>.
- Supriyanti, E. & Kustriyani, M. (2024). Pengaruh relaksasi autogenik terhadap *fatigue* pada pasien kanker. *JMA*, **8(2)**: 53-58. <https://doi.org/10.33655/mak.v8i2.192>.
- Surjoseto, R. & Sofyanty, D. (2023). Pengaruh dukungan sosial dan efikasi diri terhadap *subjective well being* pada pasien kanker payudara pasca mastektomi. *JIKK*, **2(1)**: 129-135. <https://doi.org/10.55606/klinik.v2i1.900>.
- Suryana, A.F., Aprilia, H. & Fakhri, T.M. (2022). Uji aktivitas *in silico* senyawa amritoside, tinosporaside dan turunannya sebagai kandidat senyawa. *BCSP*, **2(2)**: 601-610. <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.ID>.
- Szklarczyk, D., Gable, A.L., Nastou, K.C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., *et al.* (2021). The STRING database in 2021: Customizable protein – protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *NAR*, **49(8)**: 605–612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>.
- Tilaqza, A., Herbani, M. & Aqilah, Z. (2023). Studi *docking* molekuler penghambatan reseptor neprilysin bunga lawang (*Illicium Verum*) sebagai anti hipertensi dan prediksi profil farmakokinetikanya. *Bioscience-Tropic*, **9(1)**: 52-62. <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v9i1.529>.
- van der Steen, N., Potze, L., Giovannetti, E., Cavazzoni, A., Ruijtenbeek, R., Rolfo, C., *et al.* (2017). Molecular mechanism underlying the pharmacological interactions of the protein kinase C- $\beta$  inhibitor enzastaurin and erlotinib in non-small cell lung cancer cells. *Am. J. Cancer Res.*, **7(4)**: 816-840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469955/>.

- Vinsiah, R. & Fadhillah, F. (2018). Studi ikatan hidrogen sistem metanol-metanol dan etanol-etanol dengan metode molekular dinamik. *Sainmatika*, **15(1)**: 14-22. <https://doi.org/10.31851/sainmatika.v15i1.1739>.
- Wagner, S. (2024). Mastectomy in breast cancer: Advances, outcomes, and future perspectives. *Int. J. Breast Cancer*, **22(3)**: 210-225. <https://doi.org/10.1002/cac2.12358>.
- Wang, X., Zhang, Y., Pei, X., Guo, G., Xue, B., Duan, X., *et al.* (2020). TRIM3 inhibits P53 signaling in breast cancer cells. *Cancer Cell. Int.*, **20**: 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01630-z>.
- Winanta, A. & Sari, W.Y. (2023). Aktivitas antikanker ekstrak etanol, fraksi n-heksan, dan etil asetat daun tin (*Ficus carica* L.) pada sel kanker payudara MCF-7. *JIF*, **19(1)**: 44-51. <https://journal.uui.ac.id/JIF/article/18234/15445/94866>.
- World Health Organization. (2018). Breast cancer [Internet]. [Diakses: 25 Agustus 2024]. Available from: <https://www.who.int/activities/preventing-cancer>.
- Worldwide Cancer Research Fund International. (2022). Breast cancer statistics [Internet]. [Diakses: 25 Agustus 2024]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/>.
- Wulandari, I., Apriantoro, N.H., Sriyatun, S. & Haris, M. (2023). Penatalaksanaan radioterapi kanker payudara teknik IMRT. *JRI*, **6(1)**: 15-21. <https://doi.org/10.55451/jri.v6i1.169>.
- Xu, X., Zhang, M., Xu, F. & Jiang, S. (2020). WNT signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Mol. Cancer*, **19(1)**: 165. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01276-5>.
- Ye, F., Dewanjee, S., Li, Y., Jha, N.K., Chen, Z.S., Kumar, A. & Tang, H. (2023). Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Mol. Cancer*, **22(1)**: 105. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01805-y>.
- Zebua, E.A., Handayani, T.D. & Sihite, N.W. (2023). Potensi pengolahan tanaman gambir (*Uncaria gambir* Roxb.) dan evaluasi mutu gambir yang dihasilkan di desa Mado Laoli, kota Gunungsitoli. *JSTP*, **8(3)**: 6266-6276. <https://ojs.uho.ac.id/index.php/jstp/article/38637/18563>.
- Zeng, A., Liang, X., Zhu, S., Liu, C., Wang, S., Zhang, Q., *et al.* (2021). Chlorogenic acid induces apoptosis, inhibits metastasis and improves antitumor immunity in breast cancer via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Oncol. Rep.*, **45(2)**: 717-727. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7891>.

- Zhang, Y., Yuan, T., Li, Y., Wu, N. & Dai, X. (2021). Network pharmacology analysis of the mechanisms of compound herba sarcandrae (Fufang Zhongjiefeng) aerosol in chronic pharyngitis treatment. *Drug. Des. Devel. Ther.*, **15**: 2783–2803. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S304708>.
- Zhang, J. & Luo, Y. (2017). Degree centrality, betweenness centrality, and closeness centrality in social network. *Adv. Intell. Syst. Res.*, **132**: 300-303. <https://doi.org/10.2991/msam-17.2017.68>.
- Zhao, Z., Jin, G., Ge, Y. & Guo, Z. (2019). Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways. *Inflammopharmacol*, **27**: 1021-1036. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-00556-3>.
- Zhou, T., Yao, J. & Liu, Z. (2017). Gene ontology, enrichment analysis, and pathway analysis. In *Bioinformatics in Aquaculture*, Z. Liu (Ed.). <https://doi.org/10.1002/9781118782392.ch10>.
- Zito, A., Lualdi, M., Granata, P., Cocciadiferro, D., Novelli, A., Alberio, T., *et al.* (2021). Gene set enrichment analysis of interaction networks weighted by node centrality. *Front. Genet.*, **12**: 577623. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.577623>.