

Analisis Komponen Bioaktif dan Kajian *In Silico* Ekstrak Etanol Dari *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (Bawang Dayak) dengan Metode UHPLC-MS

Analysis of Bioactive Components and In-Silico Study of Ethanol Extract from Eleutherine Bulbosa (Mill.) Urb. (Bawang Dayak) using UHPLC-MS Method

Indah Hairunisa^{1*}, Afin Irgi Prasetyo², Dinda Kholifatul Awalia³,
Ferdinand Kurniawan⁴, Dwi Lestari⁵, Mohd Fadzelly Abu Bakar⁶

^{1,2,3,4,5} Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Jl. Ir. H Juanda No 15A, Samarinda, Kalimantan Timur, Indonesia

⁶Faculty Applied Sciences and Technology, Universiti Tun Hussein Onn Malaysia, Hab Pendidikan Tinggi Pagoh, Km 1, Jalan Panchor, 84600 Panchor, Johor, Malaysia

*Corresponding author: ih787@umkt.ac.id

ABSTRAK

DOI:
[10.30595/jrst.v10i1.27746](https://doi.org/10.30595/jrst.v10i1.27746)

Article information:
Received:
08/08/2025

Revised:
20/12/2025

Accepted:
22/01/2026

Kanker payudara merupakan salah satu penyakit tidak menular yang paling sering ditemukan di Indonesia yang ditandai oleh pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali. Tingginya angka kejadian dan kematian akibat penyakit ini mendorong pencarian agen antikanker baru, termasuk dari bahan alami seperti *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (bawang dayak). Umbi bawang dayak diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid dan naftokuinon yang berpotensi memiliki aktivitas antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi metabolit sekunder dari ekstrak etanol bawang dayak menggunakan metode UHPLC-MS, serta mengevaluasi profil ADMEToks (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) dan aktivitas *in silico* dari senyawa teridentifikasi terhadap reseptor HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Hasil dari analisis UHPLC-MS menunjukkan adanya 233 senyawa dalam ekstrak etanol bawang dayak, dengan 23 senyawa yang menunjukkan reaksi paling tinggi. Setelah dilakukan pemilahan berdasarkan kriteria *Lipinski Rule of Five* serta prediksi ADME dan Toksisitas, diperoleh satu kandidat senyawa potensial, yaitu 5-O-Methylvisamminol. Senyawa ini memenuhi semua kriteria profil fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) untuk obat oral dan menunjukkan profil farmakokinetik yang cukup baik dengan nilai HIA 95,7%; sel Caco-2 39,7 nm/detik; PBB 72,1%; BBB 0,814 dan melalui uji *Ames* senyawa ini juga tidak bersifat mutagenik maupun karsinogenik. Analisis *molecular docking* menunjukkan bahwa 5-O-Methylvisamminol memiliki energi pengikatan (ΔG) sebesar -9,1 kkal/mol ketika berinteraksi dengan reseptor HER2, serta mampu berinteraksi dengan lima asam amino kunci (ASP863, LEU852, VAL734, LEU796, dan LEU800) melalui interaksi hidrofobik. Senyawa 5-O-Methylvisamminol diprediksi memiliki potensi sebagai agen antikanker payudara yang dapat menargetkan HER2.

Kata Kunci: Kanker Payudara, Bawang Dayak, UHPLC-MS, Penambatan Molekuler, HER2

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common non-communicable diseases in Indonesia that characterized by uncontrolled growth of abnormal cells. The high incidence and mortality rates associated with this disease have driven the search for new anticancer agents, including those derived from natural sources such as Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb. (Dayak onion). The bulbs of the Dayak onion are known to contain bioactive compounds such as flavonoids and naphthoquinones, which may possess anticancer activity. This study aims to identify secondary metabolites from Dayak onion ethanol extract using UHPLC-MS, as well as evaluate the ADMET profile (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) and in silico activity of the identified compounds against the HER2 receptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). The results of the UHPLC-MS analysis revealed the presence of 233 compounds in the Dayak onion ethanol extract, with 23 compounds showing the highest reactivity. After screening based on the Lipinski Rule of Five criteria, as well as ADME and toxicity predictions, one potential candidate compound was identified: 5-O-Methylvisamminol. This compound meets all the physicochemical profile criteria (Lipinski's Rule of Five) for oral drugs and exhibits a satisfactory pharmacokinetic profile with an HIA value of 95.7%; Caco-2 cell permeability of 39.7 nm/s; PBB of 72.1%; BBB 0.814, and through the Ames test, this compound was also found to be non-mutagenic and non-carcinogenic. Molecular docking analysis showed that 5-O-Methylvisamminol has a binding energy (ΔG) of -9.1 kcal/mol when interacting with the HER2 receptor and can interact with five key amino acids (ASP863, LEU852, VAL734, LEU796, and LEU800) through hydrophobic interactions. The compound 5-O-Methylvisamminol is predicted to have potential as an anti-breast cancer agent that can target HER2.

Keywords: Breast Cancer, Dayak Onion, UHPLC-MS, Molecular Docking, HER2.

1. PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang tidak menular ditandai oleh pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkontrol (Hero, 2021). Kanker payudara menjadi jenis kanker paling banyak terjadi di Indonesia dan juga penyebab kematian tertinggi akibat kanker. Di seluruh dunia, jumlah kasus kanker payudara terus meningkat dan menjadi jenis kanker yang paling umum pada wanita. Menurut data GLOBOCAN tahun 2020, terdapat lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker payudara secara global, atau sekitar 11,7% dari total kasus kanker (Kirkham dan Jerzak, 2022). Di Indonesia, jumlah kematian akibat kanker payudara mencapai lebih dari 22.000 jiwa (Rokom, 2022).

Sebuah analisis baru dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) dan para kolaboratornya mengevaluasi masalah terkini dan masa depan dari kanker payudara wanita secara global, dengan analisis terperinci di sekitar 50 negara yang memiliki data kanker tingkat populasi yang berkualitas tinggi. Studi yang dipublikasikan hari ini di *Nature Medicine* ini menemukan bahwa rata-rata, 1 dari 20 perempuan di seluruh dunia akan terdiagnosis dengan kanker payudara sepanjang hidup

mereka, dan jika tren saat ini berlanjut, Diperkirakan pada tahun 2050 akan terdapat sekitar 3,2 juta kasus baru kanker payudara dan 1,1 juta kematian setiap tahunnya akibat penyakit ini. Peningkatan ini diprediksi akan paling berdampak pada negara-negara dengan Indeks Pembangunan Manusia (IPM) yang rendah (Kim *et al.*, 2025).

Pada tahun 2019, Indonesia mencatat sebanyak 58.256 kasus baru kanker payudara, yang menyumbang 42,1% dari total kasus, sementara jumlah kematian akibat kanker ini mencapai 22.692 jiwa (17,0%). Di tahun berikutnya, yaitu 2020, Indonesia menempati peringkat kedelapan di Asia Tenggara dalam hal jumlah kasus kanker. Pada tahun 2021, tercatat 19,3 juta kasus baru kanker di Indonesia dengan sekitar 10 juta kematian akibat berbagai jenis kanker. Setahun kemudian, pada 2022, jumlah kasus baru bertambah sebanyak 396.914. Lima jenis kanker terbanyak saat itu adalah kanker payudara (16,6%), serviks (9,2%), paru-paru (8,8%), kolorektal (8,6%), dan hati (5,4%). Jumlah ini mengalami kenaikan sebesar 13,8% dibanding periode sebelumnya (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Pada kanker payudara, terdapat tiga jenis reseptor utama yang memengaruhi pertumbuhan sel kanker, yakni reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), dan HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Ketiganya umumnya dianalisis saat proses diagnosis untuk menentukan jenis terapi yang paling efektif. Dari ketiga reseptor ini, HER2 sering kali menjadi fokus utama pengobatan karena perannya yang krusial dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. HER2 merupakan protein yang terletak di permukaan sel dan berfungsi untuk mengirim sinyal yang dapat membantu sel agar tumbuh, bertahan hidup, dan berkembang.

Salah satu reseptor yang sering menjadi sasaran dalam pengobatan kanker payudara adalah *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) (Yoshimoto *et al.*, 2020). HER2 termasuk dalam kelompok reseptor EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) yang memiliki fungsi tirosin kinase (Vi *et al.*, 2021). Berdasarkan temuan Karim *et al.* (2023), HER2 adalah salah satu fokus utama dalam terapi kanker payudara yang berbasis molekuler. HER2 memiliki peran yang krusial dalam perkembangan kanker karena terlibat dalam pengaturan proliferasi sel, kelangsungan hidup sel, dan diferensiasi sel melalui sejumlah jalur pensinyalan. Obat Trastuzumab dijadikan sebagai perbandingan dalam penelitian ini karena merupakan antibodi monoklonal generasi pertama yang secara khusus menyerang reseptor HER2 (Mutiah *et al.*, 2021).

Indonesia diakui sebagai sebuah negara dengan tingkat keanekaragaman hayati yang luar biasa, mencakup beragam jenis tanaman yang berpotensi sebagai obat-obatan. Salah satu tanaman yang memiliki kegunaan untuk kesehatan adalah bawang dayak (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.). Tanaman ini berasal dari kawasan tropis di Amerika, tetapi telah lama dibudidayakan dan digunakan secara tradisional di Kalimantan. Bagian umbinya dianggap mampu mengatasi berbagai penyakit, seperti luka, penyakit kuning, batuk, perut sakit, disentri, diare berdarah, radang usus, serta kanker payudara dan kolorektal. Umbi bawang dayak juga dimanfaatkan untuk menyembuhkan bisul dan sebagai pemicu muntah. Dalam aspek kimia, bawang dayak diketahui mengandung beragam senyawa metabolit sekunder yang bermanfaat, termasuk flavonoid (Hidayah *et al.*, 2015), naftokuinon beserta turunannya, seperti

elecanacin, eleutherin, eleutherol, eleutherinol, eleutherinon, eleuthoside B, dan eleutherinoside A (Narko *et al.*, 2017). Selain itu, bawang dayak juga kaya akan polifenol seperti oxyresveratrol yang menunjukkan aktivitas biologis yang signifikan (Mut'iah *et al.*, 2020).

Studi pra klinis mengenai dampak aktivitas antikanker Bawang dayak dinilai melalui pengamatan efek sitotoksitas suatu zat secara *in vitro* terhadap berbagai tipe sel kanker. Zat sitotoksik adalah zat yang mampu menjadi racun guna menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker (Li *et al.*, 2009). Studi yang dilakukan oleh Putri dan Haryoto (2018) menunjukkan bahwa ekstrak etanol dari umbi bawang dayak memiliki efek sitotoksik pada sel T47D kanker payudara dengan nilai IC₅₀ sebesar 255,363 µg/mL (Zuhud, 2011).

Menurut penelitian yang dilaksanakan oleh Amelia beserta kelompoknya pada tahun 2015, analisis *in silico* menunjukkan bahwa eleutherinol yang ada dalam umbi bawang dayak mampu menghalangi aktivitas reseptor estrogen alfa (ER α) dalam tahap kanker payudara. Eleutherinol menunjukkan angka afinitas energi sebesar -6,43 kkal/mol untuk reseptor yang diidentifikasi dengan kode 3ERT, yang dikenal sebagai indikator untuk ER α . Senyawa ini dapat membentuk dua ikatan hidrogen dengan asam amino GLU353 dan ARG394, yang berkontribusi dalam proses penghambatan aktivitas reseptor estrogen alfa.

Profil metabolit suatu tanaman dapat ditentukan dengan menggunakan instrumen UHPLC-MS (*Ultra High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*). Melalui pemeriksaan profil metabolit dengan menggunakan UHPLC-MS, informasi yang diperoleh dapat berupa data kuantitatif maupun kualitatif. Data kualitatif dihasilkan dari pengenalan senyawa yang terdeteksi pada setiap puncak kromatogram, sedangkan data kuantitatif diperoleh dari persentase konsentrasi setiap senyawa berdasarkan luas area puncak pada kromatogram. UHPLC-MS merupakan salah satu metode analisis yang lebih canggih dibandingkan LC-MS, dan sangat penting untuk mengevaluasi profil metabolit dalam sampel. Metode ini memiliki sejumlah keunggulan, seperti menghasilkan kromatogram berkualitas tinggi, tingkat keandalan yang tinggi, pengukuran massa yang tepat, serta memberikan informasi

struktural yang jelas. Selain itu, UHPLC-MS juga memungkinkan deteksi berbagai metabolit dari sampel tanaman (Hakim *et al.*, 2018).

Dengan memperhatikan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan menyaring senyawa-senyawa potensial berdasarkan hasil profiling UHPLC-MS melalui serangkaian analisis *in silico*, meliputi prediksi aktivitas biologis dan interaksi dengan target molekuler yang relevan pada kanker. Selanjutnya, hasil penelitian ini dapat digunakan untuk memahami mekanisme molekuler dari komponen kimia yang terkandung di dalamnya. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan gambaran metodologis yang lebih jelas serta menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan terapi kanker yang lebih spesifik berbasis bawang dayak.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Pengumpulan Bahan

Bahan yang digunakan adalah bawang dayak yang berasal dari daerah L3. Kabupaten Kutai Kartanegara, Provinsi Kalimantan Timur.

2.2 Determinasi Tanaman

Tanaman bawang dayak yang diperoleh dari Kabupaten Kartanegara, Provinsi Kalimantan Timur dideterminasi di Laboratorium Ekologi Dan Konservasi Biodiversitas Hutan Tropis Universitas Mulawarman Fakultas Kehutanan Samarinda yang bertujuan untuk membuktikan bahwa benar tanaman ini merupakan tanaman bawang dayak.

2.3 Proses Ekstraksi

Tanaman bawang Dayak bagian akarnya dan daunnya dipotong, lalu umbinya dibersihkan dengan seksama, diiris dengan ketebalan sekitar 1-2 mm, dan selanjutnya dikeringkan di bawah sinar matahari serta ditutupi kain hitam selama lima hari. Umbi bawang Dayak yang sudah kering kemudian dihancurkan hingga menjadi halus (menjadi serbuk) dan disaring dengan menggunakan alat penyaring 44 mesh. Setelah itu, serbuk bawang Dayak dicampurkan dengan etanol dengan rasio 1:4 (b/v) selama lima hari, diaduk pada waktu-waktu tertentu. Campuran tersebut kemudian disaring dan sisa yang ada dimaserasi lagi selama lima hari. Setelah waktu lima hari berlalu, proses maserasi diulang sekali

lagi. Semua filtrat yang dihasilkan melalui penyaringan dikumpulkan dan kemudian dikonsentrasikan menggunakan *rotary evaporator*. Ekstrak yang pekat ini ditimbang untuk keperluan pengujian toksisitas dan skrining fitokimia (Fatmawati *et al.*, 2020).

2.3 Profiling Senyawa Metabolit Sekunder dengan Ultra-High Performance Liquid Mass Spectrophotometry (UHPLC-MS)

UHPLC dilakukan dengan menggunakan sistem ACQUITY UPLC I-Class dari Waters Corporation, yang mencakup pompa biner, degasser vakum, sistem pengambilan sampel otomatis, dan oven untuk kolom. Senyawa fenolik dipisahkan melalui teknik kromatografi dengan menggunakan kolom ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm x 2,1 mm x 1,8 μ m) yang juga dihasilkan oleh Waters Corporation, pada suhu 40°C. Fase gerak A dan B terdiri dari gradien biner linier air (dengan 0,1% asam format) dan asetonitril (fase gerak B) yang diterapkan secara berurutan. Komposisi fase gerak berubah selama proses yang diatur sebagai berikut: pada 0 menit, 1% B; pada 0,5 menit, 1% B; pada 16.00 menit, 35% B; pada 18.00 menit, 100% B; dan pada 20.00 menit, kembali ke 1% B. Laju aliran ditetapkan pada 0,6 mL/menit dengan volume injeksi yang diterapkan sebesar 1 μ L.

Sistem UHPLC digabungkan dengan spektrometer massa hibrida Vion IMS QTOF dari Waters Corporation, yang dilengkapi dengan sumber ion Lock Spray. Sumber ion dioperasikan dalam mode ionisasi elektropray negatif (ESI) di bawah kondisi spesifik berikut: tegangan kapiler, 1,50 kV; tegangan kapiler referensi, 3,00 kV; suhu sumber, 120°C; suhu gas desolvasi, 550°C; aliran gas desolvasi, 800 L / jam, dan aliran gas kerucut, 50L/jam. Nitrogen (>99,5%) digunakan sebagai gas desolvasi dan gas kerucut. Data diperoleh dalam mode MSE definisi tinggi (HDMSE) pada rentang m/z 50-1500 pada 0,1 detik/pemindaian. Dengan demikian, dua pemindaian independen dengan energi tumbukan (CE) yang berbeda diperoleh secara bergantian selama proses: pemindaian energi rendah (LE) pada CE tetap 4 eV, dan pemindaian energi tinggi (HE) di mana CE dinaikkan dari 10 hingga 40 eV. Argon (99,999%) digunakan sebagai gas yang diinduksi tumbukan *collision-induced-dissociation* (CID).

2.4 Kajian Lipinski's Rule of Five

Aturan Lima *Lipinski* (Rule of Five/RO5) merupakan pedoman untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai obat oral, berdasarkan kelarutan dan kemampuan menembus membran biologis. Aturan ini menyatakan bahwa senyawa dikatakan memenuhi kriteria jika memiliki: (1) berat molekul ≤ 500 Da, (2) $\log P \leq 5$, (3) ≤ 5 donor ikatan hidrogen, dan (4) ≤ 10 akseptor ikatan hidrogen. Senyawa yang memenuhi RO5 dapat melanjutkan ke tahap simulasi docking. Evaluasi ini dapat dilakukan melalui situs SwissADME, dan hasilnya dapat diunduh dalam format .csv (Riyaldi *et al.*, 2022).

2.5 Kajian ADMET (Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas)

Prediksi ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) dilakukan dengan mengunggah struktur 2D senyawa uji ke situs PreADMET. Parameter yang dianalisis meliputi Human Intestinal Absorption (HIA), permeabilitas Caco-2, penetrasi Blood Brain Barrier (BBB), ikatan protein plasma (PPB), serta uji toksisitas seperti Ames test dan karsinogenisitas pada hewan. Hasil evaluasi dapat diunduh dalam format Excel untuk dianalisis lebih lanjut.

2.6 Kajian *In silico* Pada Reseptor HER2

2.6.1 Validasi Docking

Validasi metode penambatan molekuler dilakukan menggunakan AutoDockTools® 1.5.7 dan AutoGrid melalui proses *re-docking* terhadap ligan alami pada protein HER2 setelah ligan aslinya dihilangkan. Validasi ini menggunakan parameter Root Mean Square Deviation (RMSD), dengan nilai $\leq 2,0$ Å dianggap valid dan dapat diterima (Zubair *et al.*, 2020).

2.6.2 Kajian Pada Reseptor HER2

Struktur protein HER2 yang digunakan diperoleh dari situs RCSB Protein Data Bank dengan ID PDB: 3PP0 (<https://www.rcsb.org/>). Preparasi protein dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2025, sedangkan ligan disiapkan menggunakan ChemDraw 22.2.0 untuk menggambar struktur 2D dan Chem3D 22.2.0 untuk meminimalkan energi dan membentuk struktur 3D.

2.7 Analisis Data

Analisis data dari proses docking mencakup perhitungan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Re-rank Score* (RS), jenis interaksi (seperti ikatan hidrogen dan sterik), serta jarak antar ikatan antara ligan dan reseptor. Hasil docking senyawa uji kemudian dibandingkan dengan ligan alami pada reseptor HER2 (PDB ID: 3PP0) dan obat pembanding trastuzumab. Selanjutnya, prediksi sifat fisikokimia senyawa dilakukan menggunakan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) untuk menilai kesesuaian terhadap Aturan 5 *Lipinski*. Prediksi toksisitas dianalisis melalui situs PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>), dengan parameter meliputi %HIA, Caco-2, BBB, PPB, serta hasil Ames Test dan karsinogenisitas pada rodent. Nilai IC₅₀ digunakan untuk mengelompokkan tingkat toksisitas masing-masing senyawa. Selanjutnya, pemilihan senyawa yang paling potensial dari penelitian ini dilakukan dengan menilai 3 kriteria yang berasal dari uji *Lipinski* Rule of Five (harus memenuhi kaidah *Lipinski*), hasil prediksi ADMEToks (prediksi ADMEToks terbaik), dan juga nilai binding affinity terbaik dari uji molekuler docking.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Analisis Ekstraksi *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (Bawang Dayak)

Hasil dari proses maserasi dengan etanol 98% menghasilkan rendemen ekstrak kental sebesar 56,72%. Hal ini mengindikasikan bahwa maserasi berjalan dengan baik karena rendemen ekstrak melebihi 10% dari total serbuk simplisia yang telah dimaserasi (Saerang *et al.*, 2023). Pada penelitian ini, hasil ekstraksi etanol dari *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. konsisten dengan penelitian sebelumnya terhadap spesies *Eleutherine bulbosa*, baik dari segi organoleptik maupun kandungan metabolit sekunder yang diduga terdapat pada ekstrak.

3.2 Proses Pemilihan Dan Preparasi Senyawa Uji Dari Hasil UHPLC-MS Dan Preparasi Protein-Ligan HER2

Dari penelitian ini dilakukan *profiling* menggunakan metode UHPLC-MS yang mampu mengidentifikasi 233 senyawa yang terdapat pada *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (bawang dayak) (Tabel 1). Metode UHPLC-MS memiliki sejumlah keunggulan dibandingkan dengan

teknik kromatografi lainnya, termasuk efisiensi yang tinggi, sangat selektif dalam memisahkan campuran ion berdasarkan rasio massa dengan muatan, yang dapat menyediakan informasi mengenai fraksi ion dari struktur kimia tertentu, memiliki sensitivitas yang sangat baik, membutuhkan sedikit sampel, dan dapat diterapkan untuk analisis kuantitatif (Kazakevich dan LoBrutto, 2007). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Rahmandika (2018) berhasil menemukan 37 jenis senyawa yang ada dalam ekstrak umbi bawang dayak dari Kalimantan Timur dengan menggunakan metode UHPLC-MS.

UHPLC-MS yang digunakan membandingkan hasil *peak*/kromatogram dengan database yang tersedia, ada kemungkinan bahwa senyawa yang menjadi target seperti naftokuinon, eleutherinol dan eleutherine tidak tersedia di dalam database, sehingga tidak dapat terdeteksi. Faktor lainnya jika menurut penelitian yang dilakukan oleh Ramakrishna dan Ravishankar, (2011) menyatakan bahwa beberapa faktor lingkungan seperti suhu, kelembapan, intensitas cahaya, suplai air, mineral dan karbon dioksida dapat mempengaruhi pertumbuhan dari tanaman dan produksi metabolit sekunder.

Senyawa-senyawa yang telah didapatkan kemudian dilakukan sortasi dengan melihat respon tertinggi dari hasil kromatogram *retention time* dengan UHPLC-MS dan didapatkan 23 senyawa (**Tabel 1**) yang nantinya dilakukan analisis melalui proses prediksi *Lipinski Rule of Five* (RO5), prediksi sifat fisikokimia (ADME & Toksisitas), dan terakhir proses penambatan molekuler (*molecular docking*) untuk menemukan kandidat senyawa potensial sebagai obat antikanker payudara. Pemilihan senyawa ini didasarkan atas fokus dari penelitian ini adalah pada senyawa-senyawa mayor yang terkandung dalam ekstrak etanol bawang dayak.

3.3 Analisis Hasil Sifat Fisikokimia Lipinski Rule of 5 (RO5) Dan Hasil Prediksi ADME Dan Toksisitas

Pada pengembangan obat baru, sangat penting untuk mempertimbangkan baik kelarutan maupun kemampuan senyawa untuk menembus penghalang biologis guna menghindari kegagalan terapeutik akibat penyerapan yang buruk. Salah satu pendekatan yang telah teruji untuk memprediksi sifat fisiko-kimia seperti kelarutan dan permeabilitas adalah

dengan menerapkan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan ini menyatakan bahwa kandidat obat yang diberikan secara oral idealnya harus memenuhi beberapa kriteria: nilai lipofilisitas (C Log P) (tidak lebih dari 5), donor ikatan hidrogen (tidak lebih dari 5), akseptor ikatan hidrogen (tidak lebih dari 10), dan berat molekul tidak melebihi 500 Dalton (Da). Menurut Bos dan Meinardi (2000), senyawa dengan berat molekul di atas 500 Da cenderung mengalami hambatan dalam menembus sistem pencernaan dan sawar darah otak. Selain itu, lipofilisitas, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai log P, memainkan peran penting dalam menentukan penyerapan obat

Tabel 1. Senyawa Potensial dalam Ekstrak Etanol Bawang Dayak

No.	Senyawa	Formula	Observed m/z
1.	Furoaloesone	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	255,0661
2.	Isomaltose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	341,1083
3.	Leiocarposide	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	613,1776
4.	Isoliquiritin	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417,1189
5.	Tenuifoliside A	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₇	681,2016
6.	Raffinose	C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆	503,1612
7.	Hematine	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299,0559
8.	D-Galactose	C ₆ H ₁₂ O ₆	179,0555
9.	Sucrose	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	341,1083
10.	Apigenin-7-O-β-D-glucuronide ethyl ester	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₁	473,1088
11.	(R)-Prechrysophanol	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	257,0814
12.	(+)-trans-Decursidinol	C ₁₄ H ₁₄ O ₅	261,0764
13.	Aloesin	C ₁₉ H ₂₂ O ₉	393,119
14.	Mangiferin	C ₁₉ H ₁₈ O ₁₁	421,0775
15.	5-O-Methylvisammino l	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	289,1078
16.	Helonioside B (3E,11E)-3,11-Tridecadiene-	C ₃₄ H ₄₀ O ₁₈	735,2137
17.	5,7,9-triyn-1,2-diol	C ₁₃ H ₁₂ O ₂	199,076
18.	Cnideoside A	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	367,1049
19.	Agnuside	C ₂₂ H ₂₆ O ₁₁	465,1396
20.	Viscumneoside IV 2-	C ₂₉ H ₃₂ O ₁₆	635,1619
21.	Methoxyanofinic acid	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	233,0815
22.	Ningposide A (3R)-	C ₁₈ H ₂₂ O ₉	381,1189
23.	Abruquinone E	C ₂₁ H ₂₄ O ₉	419,1344

Tabel 2. Hasil Kajian Lipinski Rule of Five dari 23 Senyawa dalam Ekstrak Etanol Bawang Dayak

No.	Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Bioavailabilitas	Lipinski's R05 (<2)
				Akseptor (<10)	Donor (<5)		
1.	Furoaloesone	256.25	-6.15	4	0	0.55	0
2.	Hematine	300.26	-0,39	6	4	0.56	0
3.	D-Galactose	180.16	-2.75	6	5	0.55	0
4.	(R)-Prechrysophanol	258.27	1.04	4	3	0.55	0
5.	(+)-trans-Decursidinol	262.26	0.77	5	2	0.55	0
6.	Aloesin	394.37	-2.08	9	5	0.55	0
7.	2-Methoxyanofinic acid	234.25	1.72	4	1	0.85	0
8.	5-O-Methylvisamminol	290.31	0.73	5	1	0.55	0
9.	(3R)-Abuquinone E	420.41	-1.06	9	0	0.56	0
10.	Ningposide A	382.36	-0.17	9	3	0.55	0
11.	Cnideoside A	368.34	-1.22	9	5	0.56	0
12.	(3E,11E)-3,11-Tridecadiene-5,7,9-triyn-1,2-diol	200.23	2.23	2	2	0.55	0

Lipinski menerangkan bahwa senyawa dengan berat molekul melebihi 500 Da cenderung mengalami hambatan dalam permeabilitas, baik melalui saluran pencernaan maupun sistem saraf pusat. Selain itu, lipofilisitas, yang diwakili oleh nilai log P, merupakan indikator penting dalam menilai kemampuan suatu senyawa untuk menembus membran sel yang terdiri dari lapisan lipid ganda. Log P sendiri didefinisikan sebagai rasio kelarutan suatu senyawa dalam pelarut nonpolar (seperti oktanol) terhadap kelarutan dalam pelarut polar (seperti air). Berdasarkan data yang disajikan dalam **Tabel 2**, sebagian besar dari 12 senyawa aktif yang diidentifikasi dalam *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (bawang dayak) memenuhi kriteria yang ditetapkan dalam *Lipinski's Rule of Five* (R05). Oleh karena itu, senyawa-senyawa ini menunjukkan potensi yang kuat bagi pengembangan lebih lanjut sebagai kandidat obat oral. Di sisi lain, senyawa yang tidak memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* umumnya tidak direkomendasikan untuk formulasi oral, karena berat molekul yang tinggi dapat menghambat kemampuannya untuk menembus membran gastrointestinal (Schneider, 2013). Selain itu, semakin banyak donor ikatan hidrogen dalam suatu senyawa, semakin tinggi

energi yang diperlukan untuk penyerapan (Nursamsiar *et al.*, 2016). Nilai log P di bawah 5 juga menunjukkan kemungkinan yang menguntungkan bagi senyawa untuk menembus membran sel (Pollastri, 2010).

Lipinski's Rule of Five (R05) juga menekankan pentingnya mempertimbangkan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam suatu senyawa. Senyawa yang memiliki lebih dari 5 donor ikatan hidrogen atau lebih dari 10 akseptor cenderung sulit menembus membran sel yang terdiri dari lapisan lipid ganda. *Keterbatasan* ini terjadi karena senyawa tersebut lebih cenderung larut dan berinteraksi dengan pelarut polar, seperti air, dengan membentuk ikatan hidrogen yang kuat, sehingga mengurangi kemampuannya untuk terdistribusi ke lingkungan lipofilik (Lipinski *et al.*, 2001).

3.4 Hasil Prediksi Profil ADME dan Toksisitas

Evaluasi karakteristik ADME dan toksisitas merupakan langkah kritis dalam penemuan dan pengembangan obat untuk mengantisipasi masalah farmakokinetik yang mungkin timbul pada tahap selanjutnya. Parameter kunci yang dianalisis dalam studi ini meliputi *Human Intestinal Absorption* (HIA), permeabilitas sel

Caco-2, *Plasma Protein Binding* (PPB), kemampuan menembus sawar darah otak atau *Blood Brain Barrier* (BBB), uji mutagenisitas (*Ames Test*), serta potensi karsinogenik (Karim *et al.*, 2023).

Seperti yang ditunjukkan dalam **Tabel 3**, sebagian besar senyawa yang diisolasi dari umbi bawang Dayak menunjukkan nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) dalam rentang absorpsi yang baik (70–100%), menunjukkan potensi untuk di absorpsi secara efisien di dalam saluran pencernaan. Namun, beberapa senyawa seperti D-Galactose, Aloeresin, Ningposide A, dan Cnideoside A menunjukkan nilai HIA yang sedang, berkisar antara 20% sampai 70%. Selain itu, permeabilitas sel Caco-2 dievaluasi sebagai model *in vitro* untuk memprediksi penyerapan obat di usus. Sel Caco-2, yang berasal dari adenokarsinoma kolon manusia, banyak digunakan karena kemampuannya mensimulasikan jalur transportasi ganda yang terdapat pada epitel usus (Shargel dan Yu, 2016). Berbeda dengan hasil HIA, sebagian besar senyawa uji menunjukkan tingkat permeabilitas sedang antara 4 sampai 70 nm/detik. Namun pada senyawa (R)-Prechrysophanol dan asam 2-Methoxyanofinic menunjukkan nilai permeabilitas yang rendah yaitu di bawah 4 nm/detik, yang menunjukkan kemampuan yang rendah untuk menembus membran epitel usus secara efektif.

Profil distribusi senyawa dalam tubuh dapat dievaluasi melalui dua parameter utama: plasma protein binding (PPB) dan kemampuan menembus sawar darah otak *Blood Brain Barrier* (BBB). *Plasma Protein Binding* (PPB) menunjukkan gambaran tingkat pengikatan obat ke protein plasma (Shargel dan Yu, 2016). Parameter ini dinyatakan dalam persentase antara 0% hingga 100%, yang mencerminkan tingkat interaksi senyawa dengan protein plasma. Parameter ini sangat penting untuk menentukan efektivitas terapi, karena hanya bagian obat yang tidak terikat yang mampu menembus membran sel dan berinteraksi dengan target farmakologis. Sebagian besar interaksi antara obat dan protein bersifat reversibel dan terjadi melalui ikatan yang lemah, seperti ikatan hidrogen dan interaksi Van der Waals (Vieth, 2004). Senyawa dengan nilai PPB di atas 90% dianggap memiliki afinitas ikatan yang kuat, sedangkan yang memiliki nilai di bawah 90% diklasifikasikan memiliki ikatan

yang lebih lemah, sehingga memungkinkan distribusi yang lebih luas ke jaringan target (Purwaniati, 2020).

Dari 12 senyawa yang diuji, sebagian besar memiliki nilai *Plasma Protein Binding* (PPB) di bawah 90%, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki afinitas ikatan yang lemah terhadap protein plasma sehingga memungkinkan dapat terdistribusi lebih luas ke jaringan target. Hasil prediksi terhadap senyawa aktif dari bawang dayak mengindikasikan bahwa sebagian besar senyawa cenderung berada dalam fraksi bebas, sehingga berpotensi untuk lebih mudah berdifusi ke jaringan target. Namun pada senyawa (3E,11E)-3,11-Tridecadiene-5,7,9-triyne-1,2-diol, atau nama lainnya yaitu safynol, menunjukkan nilai PPB tertinggi sebesar 100%, yang berarti senyawa ini memiliki ikatan sangat kuat terhadap protein plasma.

Di sisi lain, parameter penetrasi *Blood Brain Barrier* (BBB) merupakan aspek penting yang harus diperhatikan, terutama dalam pengembangan obat yang ditargetkan untuk bekerja di sistem saraf pusat. Nilai penetrasi BBB biasanya diukur sebagai rasio konsentrasi senyawa antara jaringan otak dan darah. Dalam penelitian ini, sebagian besar senyawa uji menunjukkan kemampuan menembus sawar darah otak pada tingkat sedang hingga rendah, dengan nilai rasio BBB berada di kisaran 0,1 hingga 2,0. Pada senyawa (3E,11E)-3,11-Tridecadiene-5,7,9-triyne-1,2-diol (safynol) menunjukkan kemampuan penetrasi yang tinggi, dengan rasio sebesar 2,36, yang mengindikasikan potensi kuat untuk melintasi sawar darah otak secara efektif (Karim *et al.*, 2023).

Profil toksisitas senyawa dalam studi ini dianalisis berdasarkan potensi mutagenik dan karsinogenik yang diprediksi menggunakan uji *Ames* dan *Rodent Carcinogenity*. Uji Ames adalah pengujian biologis yang menggunakan bakteri sebagai organisme model untuk menentukan apakah suatu senyawa kimia dapat menyebabkan mutasi genetik, baik *in vitro* maupun *in vivo* (Walmsley dan Billinton, 2011; Levy *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil prediksi, sebagian besar senyawa aktif bawang dayak menunjukkan sifat mutagenik dan karsinogenik, sedangkan hanya beberapa senyawa yang tidak menunjukkan efek tersebut.

Tabel 3. Hasil Prediksi ADME Dan Toksisitas Dengan PreADMET pada 12 senyawa dari ekstrak etanol Bawang Dayak

No.	Senyawa	HIA%	Caco-2	PPB%	BBB	Ames Test (Mutagen)	Karsinogen Mencit	Tikus
1.	Furoaloesone	98,319562	39,8985	89,564456	1,57825	+	-	+
2.	Hematine	79,510488	9,10747	61,99567	0.0559062	-	-	-
3.	D-Galactose	22,355048	2,56748	7,312029	0.0593863	+	-	-
4.	(R)-Prechrysophanol	88,925712	21,0336	78,743742	0.760067	+	-	-
5.	(+)-trans-Decursidinol	91,153654	12,6156	56,344274	0.472078	+	-	-
6.	Aloeresin	43,012606	4,67088	36,019488	0.0296578	+	+	-
7.	2-Methoxyanofinic acid	97,024213	0.415503	73,191739	1,79386	+	-	-
8.	5-O-Methylvisamminol	95,775903	39,7732	72,136631	0.814061	-	-	-
9.	(3R)-Abruquinone E	96,72516	49,3767	50,863383	0.072178	-	-	-
10.	Ningposide A	68,339098	9,76056	56,4599	0.0253081	-	-	-
11.	Cnideoside A (3E,11E)-3,11-	48,725501	13,8212	54,999193	0.017482	+	-	-
12.	Tridecadiene-5,7,9-triyn-1,2-diol	91,467143	24,23	100	2,36968	+	+	-

Senyawa Furoaloesone teridentifikasi berpotensi menyebabkan mutagenik dan bersifat karsinogenik pada tikus, tetapi tidak karsinogenik pada mencit. Sebaliknya, senyawa Aloeresin menunjukkan aktivitas mutagenik dan karsinogenik pada mencit, tetapi tidak pada tikus. Demikian pula, (3E,11E)-3,11-Tridecadiene-5,7,9-triyn-1,2-diol (safynol) teridentifikasi memiliki sifat mutagenik dan karsinogenik pada mencit, tetapi tidak pada tikus. Perbedaan ini menyoroti bahwa respons karsinogenik dapat berbeda tergantung pada model hewan yang digunakan (Hsu *et al.*, 2016).

Sementara itu, keempat senyawa seperti; Hematine, 5-O-Methylvisamminol, (3R)-Abruquinone E, dan Ningposide A menunjukkan hasil negatif dalam uji mutagenisitas dan karsinogenisitas, menjadikannya kandidat yang lebih aman untuk pengembangan lebih lanjut. Namun, potensi genotoksik yang diamati pada sebagian besar senyawa uji menunjukkan perlunya optimasi struktur kimia untuk meminimalkan atau menghilangkan efek toksik yang tidak diinginkan. Hal ini sangat penting, karena mutagenisitas sangat bergantung pada struktur molekul (Karim *et al.*, 2023).

3.5 Analisis Hasil Penambatan Molekuler (Molekuler docking)

Setelah melakukan prediksi sifat farmakokinetik (ADME) dan toksisitas, semua senyawa uji dianalisis lebih lanjut melalui penambatan molekuler. Teknik komputasi ini

digunakan untuk memprediksi bagaimana molekul kecil (ligan) berinteraksi dengan protein target. Interaksi ini sangat penting, karena dapat mempengaruhi fungsi biologis protein, baik melalui inhibisi maupun aktivasi. Pada dasarnya, kemampuan ligan untuk membentuk kompleks stabil dengan protein sangat menentukan potensi terapeutiknya sebagai calon obat (Roy *et al.*, 2015).

Struktur reseptor HER2 dengan (PDB ID: 3PP0), bersama dengan ligan alaminyanya yang telah dipisahkan dan dipreparasi sebelumnya, digunakan untuk validasi lebih lanjut menggunakan AutoDock Tools 1.5.7. Pada tahap ini, grid box ditetapkan untuk menentukan area docking di dalam protein, dengan dimensi X = 20, Y = 20, dan Z = 20. Koordinat pusat grid diatur pada ukuran X = 16.387, Y = 17.394, dan Z = 26.218 untuk memastikan ligan akan ditempatkan secara presisi di dalam ruang ikatan aktif pada protein HER2. Hasil lainnya adalah, proses ini memberikan nilai RMSD sebesar 1,25 Å (<2 Å), sehingga dikatakan valid.

Trastuzumab merupakan antibodi monoklonal yang digunakan secara klinis untuk pengobatan kanker payudara dan kanker lambung dengan ekspresi HER2 berlebih. Docking terhadap senyawa-senyawa ini dilakukan menggunakan *grid box* dan koordinat yang sama dengan yang telah ditetapkan saat validasi, untuk memastikan bahwa penempatan

ligan berada tepat pada situs aktif reseptor HER2 (3PP0).

Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekuler yang disajikan pada Tabel 4, dari 12 senyawa uji yang dianalisis, beberapa di antaranya menunjukkan afinitas ikatan (*binding affinity*) yang lebih lemah dibandingkan ligan alami (03Q). Sebagai perbandingan, Trastuzumab memiliki nilai afinitas sebesar -8,00 kkal/mol, yang masih lebih lemah dibandingkan ligan alami dengan nilai ΔG sebesar -10,8 kkal/mol. Di antara senyawa uji, Hematein memiliki nilai afinitas paling kuat, yaitu $\Delta G = -9,6$ kkal/mol, sedangkan senyawa dengan afinitas paling lemah adalah D-Galactose, dengan $\Delta G = -5,8$ kkal/mol. Temuan ini menunjukkan bahwa semakin negatif nilai energi ikatan, maka semakin kuat interaksi antara reseptor dan ligan. Sebaliknya, nilai afinitas yang mendekati nol menandakan interaksi yang lebih lemah (Nuraini dan Ruswanto, 2021).

Afinitas ikatan (*binding affinity*) merepresentasikan energi total yang diperlukan untuk membentuk kompleks ligan–reseptor dan dipengaruhi oleh seluruh gaya interaksi yang terlibat dalam proses tersebut. Ligan dan reseptor cenderung membentuk kompleks pada keadaan energi minimum, sehingga semakin kecil nilai ΔG , semakin stabil kompleks yang terbentuk dan semakin besar kemungkinan senyawa memiliki efek biologis terhadap target proteinnya. Dengan kata lain, nilai ΔG yang rendah mencerminkan kemampuan ikatan yang kuat, stabil, dan berpotensi tinggi untuk menghasilkan aktivitas farmakologis (Ekawasti *et al.*, 2021).

Menurut studi sebelumnya (Cao *et al.*, 2021), residu-residu seperti LEU852, LEU796, VAL734, MET801, LEU800, PHE864, THR862, ASP863, dan THR798 merupakan bagian penting dari situs aktif HER2. Oleh karena itu, interaksi antara senyawa uji dengan residu-residu tersebut digunakan sebagai indikator potensial apakah senyawa mampu bertindak sebagai inhibitor. Tujuan utama dari simulasi ini adalah memperoleh nilai energi afinitas terbaik (kkal/mol) serta memetakan pola interaksi molekuler antara senyawa uji dengan situs aktif protein target. Namun analisis lebih lanjut perlu dilakukan untuk menilai apakah senyawa uji membentuk ikatan langsung dengan residu-residu kunci tersebut, yang akan memperkuat

potensi senyawa sebagai agen penghambat aktivitas biologis HER2.

Residu asam amino tersebut yang menjadi acuan perbandingan antara residu asam amino yang dapat berikatan dengan ligan uji atau senyawa pada bawang dayak yang berpotensi dalam penghambatan reseptor HER2. Hasil dari penambatan molekuler pada **Tabel 4** menunjukkan bahwa terdapat beberapa senyawa aktif pada bawang dayak telah berinteraksi dengan protein reseptor HER2 yang terjadi pada residu asam amino kunci melalui ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik.

Dari hasil simulasi *docking*, senyawa 5-O-Methylvisamminol terlihat memiliki jumlah interaksi terbanyak dengan asam amino kunci pada protein HER2, yaitu sebanyak 5 ikatan hidrofobik dengan ASP863, LEU852, VAL734, LEU796, dan LEU800. Meskipun afinitas ikatannya -9,1 kkal/mol sedikit lebih lemah dibandingkan ligan alaminya (03Q) yang bernilai -10,8 kkal/mol, nilainya masih lebih baik dibanding obat pembanding Trastuzumab (-8,00 kkal/mol). Ini menunjukkan bahwa senyawa ini tetap memiliki potensi yang cukup baik dalam berinteraksi dengan HER2.

Namun, berdasarkan hasil visualisasi 3D senyawa 5-O-Methylvisamminol tidak membentuk ikatan hidrogen dengan residu pada situs aktif. Hasil validasi metode *docking* (**Tabel 4**) menunjukkan bahwa kemiripan residu antara senyawa ini dengan ligan alami hanya terjadi melalui interaksi Pi-sigma dengan LEU852 dan Pi-alkil dengan LEU796.

Sementara itu, ikatan hidrogen merupakan komponen penting dalam stabilisasi kompleks ligan–reseptor karena berkontribusi terhadap afinitas melalui interaksi elektrostatis antara donor dan akseptor hidrogen (Muttaqin, 2019). Di sisi lain, ikatan hidrofobik juga tetap berperan penting dalam menstabilkan kompleks protein-ligan. Semakin banyak ikatan hidrofobik, maka kompleks yang terbentuk juga semakin stabil, sehingga potensi penghambatan terhadap protein target seperti HER2 bisa meningkat (Himdani *et al.*, 2024).

Tabel 4. Hasil analisis molecular docking dari 12 senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol Bawang Dayak

No	Ligan Uji	Binding Affinity (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Asam Amino Ikatan Hidrofobik
1.	03Q (Ligan Alami)	-10,8	(MET801) SER:728	Carbon Hydrogen; GLN799 Halogen; (LEU796), GLU770 P-Sigma; LEU785, (LEU852), LEU726 Alkyl dan Pi-Alkyl; MET774, ALA751, LYS753, (VAL734), (PHE864)
1.	Trastuzumab (kontrol positif)	-8	SER728, (MET801)	Carbon Hydrogen; GLN799 P-Sigma; (LEU852), LEU726, LEU785 Alkyl dan Pi-Alkyl; ALA751, (VAL734), LYS753, (PHE864), MET774 Halogen; (LEU796), GLU770
2.	Hematein	-9,6	ASP808, ARG849	Carbon Hydrogen; SER728, GLY804 P-Sigma; (VAL734), (THR862) Alkyl dan Pi-Alkyl; (LEU852), LYS753, ALA751, LEU726, CYS805
3.	(R)- Prechrysophanol	-9,2	-	Carbon Hydrogen Bond; GLY729 Pi-Sigma; (LEU852), (VAL734), LEU726 Alkyl dan Pi-Alkyl; LYS753, ALA751
4.	(+)-trans- Decursidinol	-9,1	-	Pi-Sigma; (VAL734) Alkyl dan Pi-Alkyl; LYS753, ALA751, (LEU852), (LEU796)
5.	5-O- Methylvisammi nol	-9,1	-	Carbon Hydrogen Bond; ASN850, (ASP863) Pi-Sigma; (LEU852), (VAL734) Alkyl dan Pi-Alkyl; LYS753, ALA751, LEU726, (LEU796), (LEU800)
6.	Furoaloesone	-8,8	-	Carbon Hydrogen; (MET801), GLY729 Pi-Sigma; (LEU852), (VAL734), LEU726 Pi-Alkyl; ALA751
7.	Ningposide A	-8,6	CYS805	Carbon Hydrogen; LEU726 Alkyl dan Pi-Alkyl; LYS753, ALA751, (LEU796), (VAL734)
8.	Aloeresin	-8,4	ASP808	Pi-Sigma; (LEU852), (VAL734), Pi-Alkyl; LYS753, ALA751
9.	Cnidioside A	-8,3	(THR862) ASP808, (ASP863), ARG849, ASN850	Pi-Sigma; (LEU852), (VAL734), Pi-Alkyl; ALA751, LEU726
10.	2- Methoxyanofini c acid	-7,7	-	Carbon Hydrogen Bond; GLY729 Pi-Sigma; (VAL734), Alkyl dan Pi-Alkyl; LYS753, ALA751, (LEU796), (LEU852), LEU726
11.	(3E,11E)-3,11- Tridecadiene- 5,7,9-triyne-1,2- diol	-7,1	-	Alkyl; (LEU796), (LEU852), (VAL734), LEU785, LEU726, ALA751
12.	(3R)- Abruquinone E	-6,8	(THR862), SER728	Carbon Hydrogen Bond; GLY729, (ASP863), GLY727, LEU726 Alkyl dan Pi-Alkyl; (VAL734), (LEU852), CYS805, ARG849, LEU807 Pi-Anion; ASP808
13.	D-Galactose	-5,8	(THR862), (ASP863), ALA751	-

Berdasarkan hasil simulasi *docking* yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa senyawa 5-O-methylvisamminol memiliki pola interaksi yang cukup berbeda dibandingkan ligan alami O3Q dalam menargetkan protein HER2. Senyawa ini tidak mampu meniru ikatan hidrogen yang dimiliki oleh ligan alami, namun dapat berikatan dengan ikatan hidrofobik seperti ASP863, LEU852, VAL734, LEU796, dan LEU800 yang merupakan bagian dari residu asam amino kunci pada situs aktif HER2 yang berperan dalam penghambatan sel kanker payudara.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Matusiewicz *et al.*, (2019) terhadap akar tumbuhan *Saposhnikovia divaricata*, ditemukan bahwa senyawa 4'-O-gluco-pyranosyl-5-O-methylvisamminol, yang merupakan senyawa turunan dari 5-O-Methylvisamminol dan termasuk dalam senyawa golongan kromon, merupakan salah satu komponen utama yang berkontribusi pada aktivitas antikanker dari tanaman ini. Aktivitas biologisnya ditunjukkan melalui penurunan viabilitas sel kanker kolon Caco-2, yang terjadi melalui induksi apoptosis. Efek antikanker dari senyawa ini kemungkinan besar tidak bekerja sendiri, tetapi didukung oleh senyawa lain seperti polifenol dan polisakarida, yang berkolaborasi memberikan efek sinergis dalam menghambat pertumbuhan sel kanker.

Meskipun bukti jika senyawa 5-O-methylvisamminol sebagai antikanker payudara masih sangat terbatas, penelitian lebih lanjut dapat difokuskan pada modifikasi struktural pada senyawa 5-O-methylvisamminol untuk meningkatkan afinitas ikatan dan spesifisitas terhadap residu asam amino kunci seperti LEU852, LEU796, VAL734, MET801, LEU800, PHE864, THR862, ASP863, dan THR798 (Cao *et al.*, 2021). Pengembangan lebih lanjut mengenai senyawa ini dapat dilakukan sehingga mampu membentuk ikatan hidrogen yang stabil dengan residu-residu kunci, serta interaksi hidrofobik yang lebih optimal pada binding pocket, sehingga dapat menghasilkan kandidat obat antikanker payudara yang lebih efektif. Selain itu, strategi lainnya adalah dengan penambahan atau substitusi gugus fungsional yang berpotensi membentuk ikatan hidrogen dengan residu aktif pada sisi pengikatan, optimasi gugus donor atau akseptor elektron, serta modifikasi kerangka

cincin untuk meningkatkan kesesuaian spasial (binding fit) di dalam kantong aktif. Pendekatan ini dapat dievaluasi lebih lanjut melalui studi *in silico* lanjutan, seperti structure-activity relationship (SAR) dan dinamika molekuler, sebelum dilanjutkan ke tahap pengujian eksperimental.

4. KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil mengidentifikasi sebanyak 233 senyawa dari ekstrak bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) melalui teknik UHPLC-MS, yang menawarkan keunggulan analitis tinggi untuk memisahkan dan mengkarakterisasi senyawa kimia secara efisien. Dari hasil tersebut, 23 senyawa terpilih dianalisis lebih lanjut, dan ditemukan bahwa senyawa 5-O-Methylvisamminol merupakan kandidat potensial sebagai agen antikanker payudara. Senyawa ini memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, memiliki profil ADMET yang baik, serta tidak menunjukkan sifat mutagenik maupun karsinogenik. Meskipun simulasi *docking* menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat terhadap protein HER2 ($\Delta G = -9,1$ kkal/mol), interaksi residu yang terbentuk berbeda dari ligan alami, mengindikasikan bahwa mekanisme kerja senyawa ini kemungkinan berbeda dalam menargetkan sel kanker payudara.

Selanjutnya, dalam melengkapi hasil penelitian ini diperlukan pula penelitian lanjutan yang dapat memvalidasi hasil prediksi *in silico* yang telah diperoleh. Penelitian selanjutnya disarankan mencakup pengujian *in vitro* guna mengonfirmasi aktivitas biologis serta mekanisme aksi senyawa terhadap target molekuler yang relevan. Selain itu, studi dinamika molekuler juga perlu dilakukan untuk mensimulasikan stabilitas dan perilaku kompleks ligan-reseptor yang terbentuk dalam kondisi fisiologis, sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai potensi dan keandalan senyawa tersebut sebagai kandidat terapi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur atas bantuan dan kesediaannya memberikan

fasilitas penelitian dan juga bantuan dana melalui Kolaborasi Dosen Nahasiswa (KDM)

DAFTAR PUSTAKA

- Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B. C., Zou, H., Snell, G., Jennings, A., Iwamoto, K., Habuka, N., Hirokawa, A., Ishikawa, T., Tanaka, T., Miki, H., Ohta, Y., and Sogabe, S. (2011). Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein. *The Journal of Biological Chemistry*, Volume 286(21); 18756–18765. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.206193>
- Annisa R, Hendradi E, Yuwono M. Analysis Of 1,4 Naphthoquinone In The Indonesian Medical Plant From Extract *Eleutherine palmifolia* (L.) Merr by UHPLC. IOP Conf Ser Earth Environ Sci. (2020);456(1):012020.
- Apriali, K. D., Triana, E., Farhani, M. I., Khoirunnisa, A., & Nur'aini, Y. A. (2022). Studi Penambatan Molekul Dan Prediksi Admet Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Sebagai Inhibitor Bace1 Pada Penyakit Alzheimer. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), 58–67. <https://doi.org/10.33751/jf.v12i1.4351>
- Asworo, R. Y., & Widwastuti, H. (2023). Pengaruh Ukuran Serbuk Simplisia dan Waktu Maserasi terhadap Aktivitas Antioksidan Ekstrak Kulit Sirsak. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2). <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.19906>
- Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol*. 2000;9(3):165–9.
- Schneider, G. (2013). Prediction of Drug-Like Properties. Madame Curie Bioscience Database - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6404/>
- Nursamsiar, Toding A, Awaluddin A. Studi *In silico* Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*. 2016;13(1):92–100.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. 2001; 46: 3-26.
- Pollastri MP. Overview on the Rule of Five. *Current Protocols in Pharmacology*. 2010;49:9.12.1-9.12.8.
- Levy DD, Zeiger E, Escobar PA, Hakura A, Leede BJ, Kato M, Moore MM, Sugiyama K. Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ames test). *MRGTEM*. 2019;848.
- Shargel L, Yu A. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2016.
- Vieth M. Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs. *J Med Chem*. 2004;47(1):224–32.
- Walmsley RM, Billinton N. How accurate is in vitro prediction of carcinogenicity? *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1250–8.
- Roy S, Kumar A, Baig MH, Masarik M, Provaznik I. Virtual screening, ADMET profiling, molecular docking and dynamics approaches to search for potent selective natural molecules based inhibitors against metallothionein-III to study Alzheimer's disease. *Epub*. 2015;15(10): 83-105.
- Arba M. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish; 2019.
- Muttaqin FZ, Ismail H, Muhammad HN. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-a pada Kanker Leukimia. *Pharmacoscrypt*. 2019;2(1):49-64
- Cao Y, Khan A, Mirzaei H, Reza KS, Javan M, Albadarin AB, *et al*. Investigations of adsorption behavior and anti-cancer activity of curcumin on pure and platinum functionalized B12N12 nanocages. *Journal of Molecular Liquids*. 2021;334: 116516.
- Ekawasti, F., Sa'diah, S., Cahyaningsih, U., Dharmayanti, N. L. P. I., & Subekti, D. T., 2021, 474Molecular Docking Senyawa Jahe Merah dan Kunyit pada Dense Granules Protein 1Toxoplasma gondii dengan Metode *In silico*, *Jurnal Veteriner*, 22(4), 474 484.
- Ferwandi S, Gunawan R, Astuti W. Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1j4x pada Sel Kanker Serviks. *J Kim Mulawarman*. 2017;14(2):84–90.

- Budino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Current Drug Discovery Technologies*. 2015;12(1): 3-20.
- Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). Early breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up. *ESMO*, 30(8), 1194–1220. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- Departemen Kesehatan RI. 1995. *Materia Medika Indonesia*. Jilid I. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 47-50.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1983. *Pemanfaatan Tanaman Obat*. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. Jakarta.
- Febrinda, A. E., Nurwitri Caecillia Chrismie, & Husyairi, K. A. (2021). Aktivitas Antioksidan dan Preferensi Konsumen Pada Minuman Fungsional Berbasis Umbi Bawang Dayak (*Antioxidant Activity and Consumer Preferences on Functional Drinks Formula Based on Bawang Dayak*). *Jurnal Sains Terapan*, Volume 11(2), 11–19.
- Hakim, A. R., & Saputri, R. (2020). *Narrative Review: Optimasi Etanol Sebagai Pelarut Senyawa Flavonoid Dan Fenolik*. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, 6(1), 177–180.
- Hsu KH, Su BH, Tu YS, Lin OA, Tseng YJ. Mutagenicity in a Molecule: Identification of Core Structural Features of Mutagenicity Using a Scaffold Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148900.
- Hero, S. K. (2021). Faktor Risiko Kanker Payudara. *JMH*, Volume 3(01), 3-81.
- Hidayah, A. S., Kiki, M., Leni., P. (2015). Uji Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* Merr.). *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*.
- Iqbal N, and Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International*. 2014;1–9.
- Jin MH, Nam A-R, Park JE, Bang J-H, Bang Y-J, Oh D-Y. Resistance Mechanism against Trastuzumab in HER2-Positive Cancer Cells and Its Negation by Src Inhibition. *Mol Cancer Ther.* (2017 Jun); Volume 16(6): 1145–54.
- Karim, B. K., Tsamarah, D. F., Zahira, A., Rosandi, N. F., Swarga, K. F., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., & Sitinjak, B. D. P. (2024). In-Silico Study of Active Compounds in Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) as Candidates for Breast Anticancer Drugs. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, Volume 3(3), 194–209. <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>
- Zhao YY, Lin RC. UPLC–MSE application in disease biomarker discovery: the discoveries in proteomics to metabolomics. *Chemico-biological interactions*. 2014;215:7-16.
- Kazakevich, Y., and LoBrutto, R., 2007. *HPLC For Pharmaceutical Scientist*, New Jersey: Wiley & Sons, Inc.
- Kemendes RI. (2022). *Pelayanan Kesehatan Ibu Di Fasilitas Kesehatan Dasar dan Rujukan Pedomannya Bagi Tenaga Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., dan Hardjono, S. (2018). Uji *in silico* Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'- feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 1, 1–11. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Ketut, S., dan Kartika Sari, L. M. K. (2022). Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, dan Stadium. *Ganesha Medicina Journal*, Volume 2(1), 42–48.
- Kim J, Harper A, Mc Cormack V, Sung H, Houssami N, Morgan E, Mutebi M, Garvey G, Soerjomataram I, Fidler-Benaoudia MM. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med*. 2025 Apr;31(4):1154-1162. doi: 10.1038/s41591-025-03502-3. Epub 2025 Feb 24. PMID: 39994475.
- Kirkham, A. A., & Jerzak, K. J. (2022). Prevalence of Breast Cancer Survivors Among Canadian Women. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(9), 1005–1011. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7028>
- Kumala Hati, A., Multazamudin, dan Iqbal, M. (2018). Uji Aktivitas Antibakteri dan Kandungan Senyawa Aktif Ekstrak n-Heksan,

- Etil Asetat dan Etanol 70% biji Melinjo (Gnetum gnemon. L) terhadap bakteri *Salmonella thypi* dan *Streptococcus mutans*. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, Volume 1(1).
- Ky B, Vejpongsa P, Yeh ET, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. *Circ Res* 2013; 113(6):754–764. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300218
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. 2001; 46: 3-26.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug- like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Li, X., Ohtsuki, T., Koyano, T., Kowithayakorn, T., Ishibashi, M. (2009). New Wnt/ β -Catenin Signaling Inhibitors Isolated from *Eleutherine palmifolia*. *Chemistry An Asian Journal*. Volume 4, 540-547.
- Makatita, F. A., Wardhani, R., & Nuraini., 2020, Riset *in silico* dalam pengembangan sains di bidang pendidikan, studi kasus: analisis potensi cendana sebagai agen *anti-aging*, *Jurnal ABDI*, Volume 2(1); 59–67.
- Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, Doihara H, Hortobagyi GN, Ueno NT. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012/10/17. 2012 Nov;136(2): 331–45.
- Matusiewicz, M., Bączek, K. B., Kosieradzka, I., Niemiec, T., Grodzik, M., Szczepaniak, J., Orlińska, S., & Węglarz, Z. (2019). Effect of Juice and Extracts from *Saposhnikovia divaricata* Root on the Colon Cancer Cells Caco-2. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4526. <https://doi.org/10.3390/ijms20184526>
- Muthia R, Wati H, Jamaludin WB, Kartini, Setiawan F, Fikri M, Wahhab A. 2021. Standardization of *Eleutherine bulbosa* Urb. and total flavonoid content from three locations in Kalimantan, Indonesia. *harmacogn J*. 13(1): 73-80
- Mut'iah, R., Jati, T., Dewi, D., Suryadinata, A., & Qonita, K. (2021). Inhibition of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) from Pomelo (*Citrus maxima*) Flavonoid Compounds: an *In silico* Approach. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, Volume 12(3), 148-160. <https://doi.org/10.14499/INDONESIANJCA NCHEMOPREV12ISS3PP148-160>
- Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther*. (2018 Aug 31); Volume 1(1): 13–7.
- Narko, T., Benny, P., Riska, P., Dang, S., Faridhatul, K. (2017). Molecular Docking Study of Bulb Of *Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia (L) Merr)* Compound as Anti Servical Cancer. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. Volume 8(2), 1-14.
- Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. (2008) May 10;26(14):2373-8. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4287.
- Nurrohmah, A., Aprianti, A., dan Hartutik, S. (2022). Risk Factors of Breast Cancer. *Gaster Journal Of Health Science*, Volume 20(1), 1–10.
- Pereyra, C. E., Rafael, F. D., Sabrina, B. F., Luciano, P. G., Floriano, P. S. 2019. The Diverse Mechanisms and Anticancer Potential of Naphthoquinones. *Cancer Cell International*. Volume 19, Issue 207.
- Prasetya, I. W. S. W. (2023). Potensi Kandungan Fitokimia Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia (L.) Merr*) Sebagai Sumber Antioksidan. Volume 2: 345–355. <https://ejournal1.unud.ac.id/index.php/wsnf/article/view/649/464>
- Prayitno Budi, Mukti Bayu Hari, & Lagiono. (2018). Optimasi Potensi Bawang Dayak (*Eleutherine Sp.*) Sebagai Bahan Obat Alternatif. *Jurnal Pendidikan Hayati*, Volume 4(3), 149–158.

- Puspadewi, R., Adirestuti, P., & Menawati, R. (2013). Khasiat Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr.) Sebagai Herbal Antimikroba Kulit. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, Volume 1(1), 31–37.
- Putri, Erika Nur Anisa dan Haryoto. (2018). Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.) Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. University Research Colloquium
- Ramakrishna, A., & Ravishankar, G. A. (2011). Influence of abiotic stress signals on secondary metabolites in plants. *Plant Signaling and Behavior*, 6(11), 1720–1731. <https://doi.org/10.4161/psb.6.11.17613>
- Ramachandran, B., Kesavan, S., & Rajkumar, T. (2016). Molecular Modeling and Docking of Small Molecule Inhibitors Against NEK2. *Bioinformatics. Biomedical Informatics*, 12(2), 62–68.
- Rokom. (2022, February 9). *Kanker Payudara Paling Banyak di Indonesia, Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan*. Kementerian Kesehatan. Diakses pada 22 Januari 2025 dari <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/umum/20220202/1639254/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan/>
- Saerang, M. F., Jaya Edy, H., & Siampa, P. (2023). Formulation Of Cream With Ethanol Extract Of Green Gedi Leaf (*Abelmoschus Manihot* L.) Against Propionibacterium Acnes Formulasi Sediaan Krim Dengan Ekstrak Etanol Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus Manihot* L.) Terhadap Propionibacterium acnes. *PHARMACON*, 12(3), 350–357.
- Saini KS, Azim HA Jr, Metzger-Filho O, et al. Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast* 2011; 20(suppl 3):S20–S27. doi:10.1016/S0960-9776(11)70289-2
- Santi, Rahmalia, W., & Syabhanu, I. (2020). Karakterisasi Ekstrak Zat Warna Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine americana* Merr.). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 8(4), 5–12.
- Sari, N., & Amran Vitri, Y. A. (2019). Hubungan Penggunaan Kontrasepsi Oral dengan Kanker Payudara Wanita Premenopause (*Relationship of Oral Contraception Use with Premenopausal Women's Breast Cancer*). *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, Volume 10(2), 132–137. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.112>
- Sintya Suherlan, Rohayah, Taufik Muhammad Fakhri, (2021). Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida Dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Secara *In silico*, *JIF Farmasyifa* 4(2):39-50
- Suherlan, S., Rohayah, R., dan 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 (HER2) SECARA *IN SILICO*. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), 39–50. <https://doi.org/10.29313/jiff.v4i2.7784>
- Ulya, N. F., (2022), Analisis *In silico* Interaksi Molekul Maricaffeoylide dari *Avicennia marina* Terhadap Reseptor Tumor Necrosis Factor melalui Docking Molekuler.
- Vi, C., Mandarano, G. and Shigdar, S. (2021) 'Diagnostics and therapeutics in targeting her2 breast cancer: A novel approach', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms22116163.
- Xiaofeng. Dai et al. (2016). Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *Journal of Cancer*. Volume 7
- Yoshimoto, S., Kato, D., Kamoto, S., Yamamoto, K., Tsuboi, M., Shinada, M., Ikeda, N., Tanaka, Y., Yoshitake, R., Eto, S., Saeki, K., Chambers, J., Hashimoto, Y., Uchida, K., Nishimura, R., & Nakagawa, T. (2020). Overexpression of human epidermal growth factor receptor 2 in canine primary lung cancer. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(6): 804- 808
- Zardecki, C., Dutta, S., Goodsell, D. S., Voigt, M., & Burley, S. K. (2016). RCSB Protein Data Bank: a resource for chemical, biochemical, and structural explorations of large and small biomolecules. *Journal of Chemical Education*, 93(3), 569–575. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.5b00404>
- Zuhud, E. A. M. (2011). *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*. Jakarta : PT. Agromedia.