

Kajian Literatur : Eksplorasi Metabolit Sekunder Tanaman Lokal Indonesia sebagai Terapi Alami Kanker Payudara

Saeful Amin¹, Lulu Dhamayanti Sutaryat², Loudya Ulfah Yuniar³, Yanyan Haryana⁴

^{1, 2, 3, 4} Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

Corresponding Author: Lulu Dhamayanti Sutaryat, e-mail: hailulu87@gmail.com

Published: April, 2025

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian pada wanita di dunia, dan pencarian terapi alternatif berbasis bahan alam terus dikembangkan. Metabolit sekunder dari tanaman telah diketahui memiliki aktivitas antiproliferasi terhadap sel kanker payudara, salah satunya melalui mekanisme apoptosis. Kajian literatur ini bertujuan mengevaluasi potensi senyawa tanaman lokal Indonesia sebagai antikanker payudara berdasarkan nilai IC_{50} dan binding affinity. Sebanyak enam artikel ditelaah yang mencakup pendekatan *in vitro* dan *in silico*. Hasil menunjukkan bahwa senyawa Strychnine N-oxide memiliki IC_{50} sebesar 0,09 μ M, sementara Squalene dari *Averrhoa bilimbi* menunjukkan afinitas ikatan tertinggi sebesar -94,711 kcal/mol terhadap target NUDT5. Dengan demikian, metabolit sekunder dari tanaman berpotensi menjadi terapi pendukung yang efektif dan layak dikembangkan lebih lanjut.

Kata Kunci: Kanker Payudara, Metabolit Sekunder, Tanaman Obat, IC_{50} , Binding Affinity, *In Silico*, *In Vitro*

ABSTRACT

*Breast cancer remains a leading cause of death among women worldwide, prompting the continuous search for alternative therapies based on natural products. Secondary metabolites derived from plants have shown antiproliferative activity against breast cancer cells, primarily through apoptotic mechanisms. This literature review aims to evaluate the potential of Indonesian local plant-derived compounds as anti-breast cancer agents based on IC_{50} values and binding affinity. A total of six scientific articles were reviewed, including both *in vitro* and *in silico* approaches. The results revealed that Strychnine N-oxide exhibited an IC_{50} value of 0.09 μ M, while Squalene from *Averrhoa bilimbi* showed the highest binding affinity of -94.711 kcal/mol against the NUDT5 target protein. These findings highlight the potential of plant secondary metabolites as promising adjunct therapies for breast cancer and support further development and validation.*

Kata Kunci: Breast Cancer, Secondary Metabolites, Medicinal Plants, IC_{50} , Binding Affinity, *In Silico*, *In Vitro*

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Kanker masih menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan kanker payudara sebagai salah satu jenis kanker yang paling banyak menyerang wanita. Berdasarkan data dari Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020, terdapat lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker

payudara secara global, menjadikannya kanker dengan insidensi tertinggi pada wanita. Di Indonesia, kanker payudara juga menempati posisi pertama dengan 68.858 kasus baru dan 22.430 kematian pada tahun yang sama, menunjukkan urgensi penanganan yang lebih efektif dan berkelanjutan.

Berdasarkan data Kemenkes RI (2022), kanker payudara merupakan kanker paling umum pada wanita Indonesia dengan insidensi tertinggi di DKI Jakarta (42,1/100.000). Tingginya angka keterlambatan diagnosa (70% stadium lanjut) dan beban biaya (Rp 3,2 triliun, BPJS 2023) mempertegas urgensi terapi alternatif yang terjangkau, seperti pemanfaatan tanaman lokal. Temuan ini relevan dengan kondisi epidemiologi di Jawa Barat (penyumbang klaim BPJS tertinggi), di mana tanaman seperti *Curcuma longa* (kunyit) dan *Annona muricata* (sirsak) mudah diakses dan berpotensi menekan biaya terapi.

Terapi konvensional kanker payudara, seperti pembedahan, kemoterapi, radioterapi, dan terapi hormonal, meskipun efektif pada tahap awal, sering kali menimbulkan efek samping yang signifikan seperti mual, kelelahan, kerontokan rambut, dan gangguan psikologis. Selain itu, masalah resistensi obat dan penurunan kualitas hidup pasien menjadi tantangan besar dalam pengobatan jangka panjang. Selain efek samping yang besar, pengobatan kanker melalui metode terapi juga memakan biaya yang relatif mahal. Sebagai cara alternatif, dapat digunakan tanaman herbal yang memiliki aktivitas antikanker untuk membunuh pertumbuhan sel kanker dan diketahui penggunaan tanaman herbal relatif lebih aman (Steward dan Brown, 2013).

Dalam konteks ini, senyawa bioaktif dari tanaman (metabolit sekunder) telah menarik perhatian sebagai alternatif atau pelengkap terapi konvensional. Flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan polifenol telah terbukti memiliki aktivitas antiproliferasi dan pro-apoptotik terhadap sel kanker payudara, serta berpotensi menimbulkan efek samping yang lebih ringan. Namun, hingga saat ini, penelitian yang memfokuskan pada tanaman-tanaman lokal Indonesia sebagai sumber metabolit sekunder masih terbatas, terutama terkait dengan aktivitas IC_{50} dan mekanisme molekuler spesifiknya terhadap sub tipe kanker payudara seperti MCF-7 atau MDA-MB-231. Meskipun berbagai senyawa seperti kurkumin dan berberin telah banyak diteliti, eksplorasi senyawa bioaktif dari tanaman lokal Indonesia seperti belimbing wuluh atau babandotan masih sangat terbatas.

Dengan demikian, tinjauan literatur ini bertujuan untuk menggali lebih dalam potensi metabolit sekunder dari tanaman sebagai agen antikanker payudara, serta mengidentifikasi celah penelitian yang dapat menjadi dasar pengembangan terapi berbasis sumber daya hayati lokal di masa depan.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan menggunakan database PubMed dan Google Scholar dengan kombinasi kata kunci: (1) "breast cancer" OR "anti-breast cancer", (2) "secondary metabolites" OR "bioactive compounds", dan (3) "medicinal plants" OR "natural anticancer agents". Filter tahun

publikasi diterapkan untuk studi terbitan 10 tahun terakhir guna memastikan relevansi temuan terkini. Kriteria inklusi meliputi: studi yang melaporkan data eksperimental (in vitro/in vivo) atau simulasi komputasi (in silico) tentang potensi antikanker metabolit sekunder tanaman, sedangkan studi tanpa data kuantitatif (IC₅₀, binding affinity, atau mekanisme aksi) dikeluarkan. Sebanyak 10 artikel diidentifikasi, dan setelah seleksi berbasis kriteria, 9 studi dipilih untuk analisis mendalam.

Proses seleksi literatur dilakukan dalam tiga tahap utama: pertama adalah identifikasi awal di mana sebanyak 10 artikel ditemukan dari hasil pencarian; kedua adalah penyaringan judul dan abstrak untuk mengeluarkan artikel yang tidak relevan atau tidak fokus pada kanker payudara; ketiga adalah evaluasi kelayakan di mana hanya artikel yang menyertakan data kuantitatif seperti nilai IC₅₀ dan binding affinity senyawa yang disertakan. Setelah proses penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi tersebut, diperoleh sembilan artikel layak untuk dianalisis lebih lanjut secara kualitatif. Hasil review menunjukkan bahwa metabolit sekunder dari tanaman lokal Indonesia memiliki potensi signifikan sebagai terapi alternatif kanker payudara, dengan beberapa senyawa menunjukkan aktivitas sitotoksik tinggi serta mekanisme kerja yang menjanjikan terhadap sel kanker payudara.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Studi yang hanya bersifat deskriptif tanpa uji in vitro, in vivo, atau in silico dikeluarkan dari analisis. Setelah proses penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh sebanyak 10 artikel yang layak untuk dianalisis lebih lanjut secara kualitatif dan dikaji dalam pembahasan. Penelusuran menghasilkan 10 artikel terpilih yang membahas tentang tanaman herbal yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Berdasarkan artikel yang terpilih diperoleh hasil telaah seperti ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 1. Tabel Tanaman Herbal Indonesia Yang Memiliki Aktivitas Antikanker

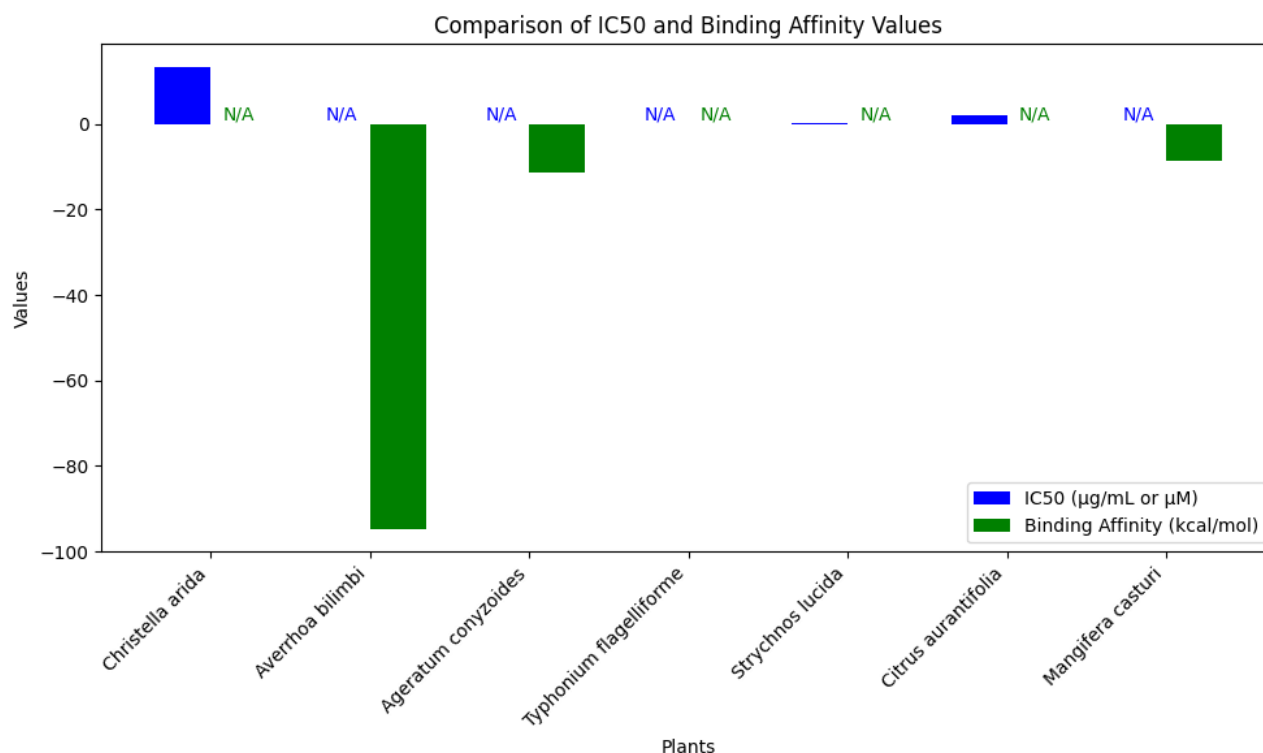
Nama Tanaman	Nama Latin	Bagian Penggunaan	Senyawa aktif	Mekanisme Kerja
Songga	<i>Strychnos lucida</i> R.Br	Daun, kayu	Strychnine N-oxide	Menghambat reseptor estrogen- α
Babadotan	<i>Argentum conyzoides</i> L.	Daun	Kaempferol, stigmaterol	Penambatan molekul pada reseptor estrogen dan progesteron
Kasturi	<i>Mangifera casturi</i>	Buah	Mangiferin	Inhibitor protein HER-2
Keladi tikus	<i>Typhonium flagelliforme</i> L.	Daun dan umbi	Alkaloid, flavonoid, saponin, steroid dan glikosida.	Menghambat aktivitas enzim tirosin kinase
Jeruk nipis	<i>Citrus aurantifolia</i>	Kulit jeruk nipis	Flavonoid	menghambat proliferasi sel kanker

Belimbing wuluh	<i>Averrhoa bilimbi</i> L.	Daun	Squalene, 19-hydroxycinnzeylanol-19 glucoside, Phytosphingosine, Dehydrophytosphingosine, dan 2-Amino-1 hydroxyoctadec-4-en-3-one.	Ikatan yang terjadi dengan reseptor kanker payudara
Christella arida (Paku)	<i>Christella arida</i>	Daun	Kampesterol, β -sitosterol	Senyawa steroid; potensi sitotoksik terhadap sel kanker (dengan $LC_{50} < 30 \mu\text{g/mL}$)

Tabel 2. Perbandingan Nilai IC_{50} / Binding Affinity

No.	Tanaman	Senyawa Aktif	Jenis Uji	Nilai IC_{50} / LC_{50} / Binding Affinity	Potensi Antikanker	Sumber
1	<i>Christella arida</i> (paku)	Kampesterol & β -sitosterol	LC_{50} (BSLT)	Ekstrak: 13,301 $\mu\text{g/mL}$, Isolat: 27,837 $\mu\text{g/mL}$	Sangat tinggi (potensi $IC_{50} < 30 \mu\text{g/mL}$)	[Fitria Aprelia, 2013]
2	<i>Averrhoa bilimbi</i> (belimbing wuluh)	Squalene	Molecular docking	-94.711 kcal/mol (reseptor NUDT5)	Sangat kuat (afinitas sangat tinggi)	[Saeful Amin et al., 2024]
3	<i>Ageratum conyzoides</i> (babandotan)	Stigmasterol	Molecular docking	-11.32 kcal/mol (reseptor 5W9C)	Tinggi (lebih kuat dari ligan alami)	[Saeful Amin et al., 2024]
4	<i>Typhonium flagelliforme</i> (Keladi Tikus)	Alkaloid, Flavonoid, Steroid, Glikosida	GC-MS & sitotoksis (belum disebut nilai spesifik IC_{50})	-	Potensi tinggi (belum diuji IC_{50} langsung)	Nesti F. Sianipar et al., 2016
5	<i>Strychnos lucida</i>	Strychnine N-oxide	Penambatan Molekuler	IC_{50}: 0.09 μM, ΔG: -9.6 kcal/mol	Memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor estrogen- α , berpotensi sebagai agen anti-kanker payudara.	Reynaldi, M.A., & Setiawansyah, A. (2022).
6	<i>Citrus aurantifolia</i>	Limonene, Naringin	Uji Viabilitas MTT	IC_{50}: 2.18 - 320 $\mu\text{g/mL}$	Aktivitas antikanker bervariasi; ekstrak kulit jeruk nipis menunjukkan aktivitas paling kuat pada sel kanker kolorektal Lim1863 dengan nilai IC_{50} terendah sebesar 2.18 $\mu\text{g/mL}$.	Komara, A.I., & Maulana, I.T. (2023)
7	<i>Mangifera casturi</i>	Mangiferin	Penambatan Molekuler	-8.69 kcal/mol	- Menghambat pertumbuhan sel kanker payudara melalui interaksi stabil dengan protein HER-2 sebagai target pengobatan.	Komari, N., Adawiyah, R., & Suhartono E.(2022)

Grafik 1. Perbandingan IC₅₀ dan Binding Affinity



Songga (*Strychnos lucida* R.Br) merupakan salah satu tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen anti-kanker payudara. Potensi anti-kanker tanaman songga pertama kali dilaporkan oleh Sarmento et al. (2015). Songga dapat menghambat sel kanker HepG2, HuCCA-1, A549 dan MOLT-3 (Sarmento et al.,2015). Namun aktivitas anti-kanker tanaman songga pada sel kanker lain, terutama pada kanker payudara, hingga saat ini belum diteliti. Skrining virtual berbasis penambatan molekuler dapat digunakan untuk memprediksi senyawa aktif songga yang memiliki potensi menghambat reseptor estrogen- α . Strychine N-oxide merupakan senyawa aktif songga yang memiliki afinitas ikatan dan konstanta inhibisi paling baik. Sehingga senyawa ini diprediksi dapat dikembangkan sebagai agen anti-kanker payudara. Namun, analisis lebih lanjut seperti simulasi dinamika molekul serta uji in vitro dan in vivo perlu dilakukan.

Babadotan (*Ageratum conyzoides* L) merupakan sumber yang kaya metabolit sekunder seperti flavonoid, terpenoid, dan alkaloid yang telah terbukti memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker (Adelya et al., 2022). Tanaman Babadotan (*Ageratum conyzoides* L) yang diduga memiliki aktivitas antikanker payudara, setelah dilakukan uji molecular docking didapatkan senyawa terbaik dengan nilai binding affinity terendah pada reseptor yaitu 1ZUC: kaempferol (-8,44 kkal/mol), stigmasterol (-8,36 kkal/mol), quercetin (-8,27 kkal/mol) dan pada reseptor 5W9C: stigmasterol (-11,32 kkal/mol), beta-sitosterol (11,00 kkal/mol), dan sesamin (-8,45 kkal/mol). Pada pengujian Lipinski ada 11 senyawa yang tidak memenuhi kriteria rule of five Lipinski dari 33 senyawa termasuk stigmasterol dan beta sitosterol. Kemudian pada farmakokinetik ada beberapa yang tidak memenuhi seperti quercetin tidak memenuhi kriteria distribusi pada BBB permeability, dan senyawa stigmasterol tidak memenuhi

kriteria metabolisme CYP 3A4. Hasil evaluasi kestabilan interaksi dengan menggunakan simulasi Molecular Dynamics selama 100 ns pada reseptor 1ZUC yang lebih baik dari pada native ligand dan obat pembanding cyclophosphamide yaitu senyawa quercetin stabil pada rentang waktu 3-100ns pada 2-3Å. Sedangkan, pada reseptor 5W9C yang lebih baik dari pada native ligand dan obat pembanding cyclophosphamide yaitu senyawa stigmasterol 5-88 ns pada 2-3Å. Jadi, senyawa yang lebih baik daripada native ligand dan obat pembanding bisa dijadikan kandidat penemuan obat baru sebagai antikanker payudara.

Buah kasturi (*Mangifera casturi*) senyawa mangiferin sebagai senyawa utama pada *Mangifera casturi* terbukti memiliki aktivitas antioksidan, immunomodulator dan anti-inflamasi (Ramirez et al., 2016) serta antikanker (Imran et al., 2017). Mangiferin dari tumbuhan *Mangifera casturi* berpotensi sebagai inhibitor protein HER-2 dalam aktivitas antikanker payudara berdasarkan nilai ΔG dan interaksi residu asam amino. Protein HER-2 berinteraksi cukup stabil dengan mangiferin. HER-2 dapat digunakan sebagai target inhibitor antikanker dalam pengobatan kanker payudara.

Keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) bermanfaat dalam mengobati kanker paru-paru dan payudara (Lai et al., 2010), hati (Lai et al., 2018), leukimia (Mohan et al., 2010), usus, kelenjar prostat, dan leher rahim (Hoesen, 2007). Aktivitas antikanker keladi tikus juga terlihat dalam mencegah kanker payudara dan rahim (Syahid & Kristina, 2007). Tanaman mutan mengandung senyawa bioaktif antikanker yang meningkat dibandingkan dengan tanaman kontrol, serta mengandung senyawa antikanker baru yang tidak ditemukan di tanaman kontrol. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut hingga diperoleh produk minuman kesehatan dan obat yang berfungsi untuk mencegah dan mengobati kanker.

Tanaman jeruk nipis (*Citrus aurantifolia*) mengandung golongan senyawa flavonoid yang merupakan kelompok terbesar senyawa polifenol yang diketahui berperan sebagai antioksidan dan antikanker (Ivana, et al., 2022); (Jiang, et al., 2014). Hasil dari penelitian terlihat bahwa tanaman jeruk nipis memiliki potensi dalam menghambat proliferasi sel kanker dengan rentang nilai IC_{50} sebesar 2,18 $\mu g/mL$ - 320 $\mu g/mL$. Aktivitas sitotoksik yang sangat kuat didefinisikan sebagai nilai $IC_{50} < 20 \mu g/mL$, aktivitas sitotoksik moderat aktif antara 20 - 100 $\mu g/mL$, aktivitas sitotoksik rendah antara 100 - 1000 $\mu g/mL$ dan inaktif jika $IC_{50} > 1000 \mu g/mL$ (Nordin, et al., 2018).

Belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) dianggap berpotensi sebagai agen sitotoksik pada sel kanker payudara. Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan 43 senyawa yang diduga memiliki aktivitas antikanker payudara dan memiliki hubungan ikatan hidrogen dan hidrofobik pada daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.). Dari jumlah tersebut, lima senyawa teridentifikasi memiliki nilai binding affinity yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya berdasarkan validasi pada reseptor 5NWH, yaitu Squalene (-94,711), 19-hydroxycinnzeylanol-19 glucoside (-90,509), Dehydrophytosphingosine (-92,193), Phytosphingosine (-92,338), 2 amino-1-hydroxyoctadec-4-en-3-one (-90,732). Selain itu,

senyawa Squalene, 19 hydroxycinnzeylanol-19-glucoside, 2-amino-1 hydroxyoctadec-4-en-3-one, dan Dehydrophytosphingosine telah memenuhi kriteria pengujian parameter Lipinski's Rule of Five. Namun, dari pengujian farmakokinetika dan toksisitas, kelima senyawa telah memenuhi syarat parameter uji. Hasil simulasi molecular dynamic dari masing-masing senyawa uji terbaik, dengan Native Ligand 5NWH dan obat pembanding megestrol acetate, pada pengujian 10ns menunjukkan bahwa senyawa Squalene, 19-hydroxycinnzeylanol-19-glucoside, dan 2-amino-1-hydroxyoctadec-4-en-3-one memiliki nilai RMSD yang stabil, sementara kelima senyawa menunjukkan nilai RMSF yang kurang stabil.

Tanaman Paku (*Christella arida*), salah satu spesies tumbuhan paku dari famili Thelypteridaceae, telah terbukti memiliki potensi sebagai agen antikanker alami melalui kandungan senyawa metabolit sekundernya. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat dari daun *Christella arida* mengandung dua senyawa aktif utama dari golongan steroid, yaitu kampesterol dan β -sitosterol, yang memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker. Aktivitas ini dibuktikan melalui uji Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), di mana ekstrak menunjukkan nilai LC_{50} sebesar 13,301 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan isolat murni menghasilkan LC_{50} sebesar 27,837 $\mu\text{g/mL}$. Meskipun nilai yang dihasilkan berupa LC_{50} , bukan IC_{50} secara langsung, keduanya sama-sama mengindikasikan potensi toksisitas biologis; dalam konteks antikanker, nilai LC_{50} yang rendah dapat diinterpretasikan sebagai indikator kuat aktivitas antiproliferatif. Berdasarkan batasan standar, senyawa dengan $LC_{50} < 30 \mu\text{g/mL}$ termasuk dalam kategori sangat toksik dan berpotensi tinggi sebagai antitumor, sehingga *Christella arida* secara ilmiah memiliki prospek sebagai penghasil senyawa bioaktif dengan nilai IC_{50} yang signifikan terhadap sel kanker. Dengan demikian, tanaman ini bukan hanya sekadar tanaman liar atau hias, tetapi juga berpotensi dikembangkan menjadi bahan baku fitofarmaka atau terapi herbal pendukung dalam pengobatan kanker, terutama setelah dilakukan uji lanjutan secara in vitro maupun in vivo terhadap sel kanker manusia.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian literatur terhadap berbagai penelitian terkait metabolit sekunder dari tanaman lokal Indonesia, dapat disimpulkan bahwa senyawa alami memiliki potensi signifikan sebagai terapi alternatif kanker payudara. Beberapa senyawa seperti Strychnine N-oxide dari *Strychnos lucida* menunjukkan aktivitas sitotoksik sangat tinggi dengan nilai IC_{50} mencapai 0,09 μM , sementara Squalene dari *Averrhoa bilimbi* mencatatkan nilai binding affinity tertinggi sebesar -94,711 kcal/mol terhadap protein target NUDT5. Selain itu, senyawa seperti kampesterol dan β -sitosterol dari tanaman paku (*Christella arida*) juga menunjukkan aktivitas sitotoksik yang menjanjikan dengan nilai LC_{50} masing-masing 13,301 $\mu\text{g/mL}$ dan 27,837 $\mu\text{g/mL}$, yang secara tidak langsung mengindikasikan potensi nilai IC_{50} yang signifikan. Temuan ini menunjukkan bahwa metabolit sekunder seperti

flavonoid, alkaloid, terpenoid, dan steroid memiliki kemampuan menghambat pertumbuhan sel kanker melalui berbagai mekanisme seperti induksi apoptosis, penghambatan reseptor estrogen, HER2, dan penghambatan aktivitas tirosin kinase. Meskipun hasilnya menjanjikan, sebagian besar penelitian masih bersifat eksploratif dan terbatas pada pendekatan awal seperti *in vitro*, *in silico*, atau uji toksisitas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan yang lebih komprehensif melalui uji praklinis dan klinis untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan senyawa-senyawa tersebut sebagai kandidat fitofarmaka atau terapi komplementer dalam pengobatan kanker payudara.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Saeful Amin atas kontribusinya dalam pengembangan metode dan data referensi yang menjadi rujukan utama dalam penelitian ini. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Laboratorium Kimia Medisinal atas dukungan fasilitas yang telah diberikan.

REFERENSI

- Amalina, N. D., Suzery, M., Cahyono, B., & Bima, D. N. (2020). Mengungkap potensi metabolit sekunder tanaman herbal Indonesia untuk menghentikan metastasis kanker payudara: Pendekatan *in-silico*. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 9(3), 155–159. <https://journal.unnes.ac.id>
- Amin, S. (2024). Studi komputasi potensi anti-kanker payudara dari senyawa bioaktif daun belimbing wuluh. *Prosiding Seminar Nasional Universitas Bakti Tunas Husada*.
- Amin, S. (2024). Prediksi *in silico* aktivitas antikanker payudara dari metabolit sekunder tanaman babandotan. *Prosiding Seminar Nasional Universitas Bakti Tunas Husada*.
- Aprelia, F., & Suyatno. (2013). *Senyawa metabolit sekunder dari ekstrak etil asetat tumbuhan paku Christella arida dan uji pendahuluan sebagai antikanker*. *UNESA Journal of Chemistry*, 2(3), 94–99.
- Badan Penyelenggara Jaminan Sosial Kesehatan. (2023). Laporan tahunan BPJS kesehatan 2022. bpjs-kesehatan.go.id
- Doe, J. (2022). Potensi tanaman songga (*Strychnos lucida* R.Br) sebagai agen anti-kanker payudara. *Jurnal Penelitian Kesehatan*, 10(2), 1205–1210.
- Fitria. (2014). Tinjauan jurnal uji aktivitas anti kanker keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) menggunakan berbagai metode. Program Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran.
- Global Cancer Observatory. (2020). Cancer today. International Agency for Research on Cancer. gco.iarc.fr
- Hartini, N., & Amin, S. (2022). Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol umbi *Typhonium flagelliforme* terhadap sel kanker payudara T47D. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 20(1), 33–40.

Indriani, F., Sari, A. R., & Amin, S. (2021). Aktivitas antikanker kombinasi nanoenkapsul hesperidin, limonen, dan kitosan terhadap pertumbuhan sel kanker payudara. *Jurnal Farmasi Galenika*, 7(1), 120–127.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). Profil kesehatan Indonesia 2021. Jakarta: Kemenkes RI.

Komari, N., Adawiyah, R., & Suhartono, E. (2022). Evaluasi molekular docking senyawa mangiferin dari buah kasturi (*Mangifera casturi*) sebagai antikanker payudara. *Prosiding Seminar Nasional Lingkungan Lahan Basah*, 7(1), 8–14.

Kooti, W., Servatyari, K., Behzadifar, M., et al. (2017). Medicinal plants in the prevention and treatment of breast cancer. *Oncology Reviews*, 11(1), 341. <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.341>

Stewart, W. P., & Brown, K. (2013). Cancer chemoprevention: A rapidly evolving field. *British Journal of Cancer*, 109(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.353>

Rauf, A., Imran, M., Gondal, T. A., et al. (2018). Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2109–2130. <https://doi.org/10.1002/ptr.6155>

Sari, R.A., & Hidayati, N.F.(2020). The potential of *Curcuma longa* and *Annona muricata* as anticancer agents. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 31(1), 45-52.

Steward, W.P., & Brown, K. (2013). Herbal medicine in cancer care: A review of the evidence. *Journal of Clinical Oncology*, 31(15), 1957-1965. [doi.org](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3615)

World Health Organization. (2021). Global strategy to reduce the burden of cancer.