



**Studi Doking Molekuler Perbandingan Eektivitas Senyawa Dari Buah
Morinda Citrifolia L. Sebagai Antikanker**
**Molecular Docking Studies Of Comparison The Effectiveness Compounds
From *Morinda Citrifolia* L. Fruits As An Anticancer**

Adiputra Rahman

Muhammadiyah Institute of Technology and Business, Polewali Mandar, 91342, Indonesia
e-mail: adiputra@itbmpolman.ac.id

Received: 31 Juli 2023; Revised: 10 Agustus 2023; Accepted: 17 Agustus 2023

Abstract: Cancer is a disease resulting from abnormal cell growth that leads to malignant neoplasms. Carcinoma Mammae (Ca Mammae) is a term for breast cancer which is characterized by the growth of malignant tumors in the breast tissue. Breast cancer is the main killer of women in the world, this is because every year there have been more than 1,000,000 cases in the world. Treatment of breast cancer is generally carried out through surgery which, if necessary, chemotherapy or radiation is a follow-up treatment. Therefore, early treatment with a variety of medicinal plants is an additional hope for controlling this breast cancer so that it can finally recover completely. The potentially medicinal compounds contained in noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) include anthraquinones and quercetin, which play a role in inhibiting the development of cancer cells. This study aims to compare the potential of anthraquinones and quercetin from *Morinda citrifolia* L. fruit in preventing and treating cancer with Doxorubicin as a control. This step consists of target ligand and protein preparation, molecular docking, and drug similarity testing based on the Lipinski rule. The results showed that the anthraquinone compound from *Morinda citrifolia* L. fruit had better and safer anticancer potential with the lowest binding affinity - 7.5.

Keywords: *Molecular Docking; Noni Fruit; Anticancer*

Abstrak: Kanker merupakan suatu penyakit akibat dari kelainan pertumbuhan sel hingga berujung ke neoplasma ganas. Carcinoma Mammae (Ca Mammae) adalah sebutan untuk kanker payudara yang ditandai adanya pertumbuhan tumor ganas di dalam jaringan payudara. Kanker payudara merupakan pembunuh utama wanita di dunia, hal ini dikarenakan setiap tahunnya telah terjadi sekitar lebih dari 1.000.000 kasus di dunia. Pengobatan terhadap kanker payudara umumnya dilakukan melalui operasi pembedahan yang jika diperlukan kemoterapi maupun radiasi menjadi pengobatan lanjutan. Olehnya itu penanganan sejak dini dengan beragam tumbuhan obat menjadi harapan tambahan akan terkontrolnya kanker payudara ini hingga akhirnya dapat sembuh total. Senyawa berpotensi obat terkandung dalam Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) di antaranya antrakuinon dan quersetin, berperan dalam menghambat perkembangan sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan potensi antrakuinon dan quersetin dari buah *Morinda citrifolia* L. dalam mencegah dan mengobati kanker dengan Doxorubicin sebagai kontrol. Langkah ini terdiri dari persiapan ligan target dan protein, docking molekuler, dan uji kesamaan obat melalui dasar aturan Lipinski. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa Antrakuinon dari buah *Morinda citrifolia* L. memiliki potensi antikanker yang lebih baik dan aman dengan memiliki afinitas pengikatan terendah -7,5.

Kata Kunci: *Doking Molekuler; Buah Mengkudu; Antikanker*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit akibat dari kelainan pertumbuhan sel hingga berujung ke neoplasma ganas. Kelainan ini bisa berupa perbedaan bentuk, sifat dan kinetika sel dari sel indukannya. Kerusakan bentuk dan fungsi organ tertentu kerap kali diakibatkan dari autonom dan pertumbuhan sel yang tidak terkendali atau metabolisme yang abnormal. Kanker dapat dialami pada pria atau wanita dan kebanyakan terjadi pada orang dewasa dan lanjut usia dengan jumlah kematian sebanyak 7,6 juta jiwa atau 13% dari seluruh penyebab kematian, menjadikan kanker sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia (Fajarini, 2019). Carcinoma Mammariae (Ca Mammariae) adalah sebutan untuk kanker payudara yang ditandai adanya pertumbuhan tumor ganas di dalam jaringan payudara. Jaringan lemak, kelenjar susu, ataupun jaringan ikat payudara menjadi objek yang seringkali diserang oleh tumor ganas penyebab kanker ini. Kanker payudara merupakan pembunuh utama wanita di dunia, hal ini dikarenakan setiap tahunnya telah terjadi sekitar lebih dari 1.000.000 kasus di dunia. Jumlah kasus ini memposisikan kanker payudara di peringkat kedua setelah kanker serviks dan cenderung meningkat tiap tahunnya di dunia termasuk di Indonesia (Agustina et al., 2015).

Meski belum diketahui penyebab pasti dari Ca Mammariae terdapat beberapa faktor umum penyebab yaitu adanya riwayat kanker payudara yang diturunkan, obesitas, pola hidup tidak sehat, konsumsi rokok, alkoholik, paparan radiasi, penggunaan alat kontrasepsi hormonal dalam kurun waktu lama, belum pernah melahirkan hingga usia di atas 35 tahun, tidak menyusui dan umumnya terjadi pada wanita usia lebih 50 tahun (Azmi et al., 2020). Upaya pencegahan kanker payudara dapat dilakukan dari hal kecil salah satunya dengan upaya pemeriksaan payudara sendiri (SADARI) yaitu upaya peningkatan kesadaran diri sendiri dalam mengamati perubahan fisik dan fungsi tubuh dalam hal ini payudara. Upaya edukasi tentang resiko penyebab kanker payudara dari sejak usia di pendidikan menengah bertujuan menyelidiki pengetahuan dan praktik SADARI dan untuk menentukan pengetahuan tentang risiko faktor untuk kanker payudara di kalangan siswa sekolah menengah (Marthasari et al., 2022).

Pengobatan terhadap kanker payudara umumnya dilakukan melalui operasi pembedahan yang jika diperlukan kemoterapi maupun radiasi menjadi pengobatan lanjutan. Meskipun begitu efektifitasnya tidak begitu signifikan terlebih jika kankernya telah berada di stadium akhir (Nugraha et al., 2019). Olehnya itu penanganan sejak dini menjadi harapan tambahan akan terkontrolnya kanker payudara ini hingga akhirnya dapat sembuh total. Pengobatan tradisional kini mendapat perhatian kembali oleh para peneliti dalam menangani kasus kanker payudara (Shabrina & Iskandarsyah, 2019).

Indonesia adalah negara kepulauan terluas di dunia yang membentang di garis khatulistiwa menjadikannya negara tropis di antara benua Asia dan benua Australia serta Hindia dan Samudera Pasifik. Jumlah pulau yang membentang sekitar 17.500 pulau dengan panjang garis pantai sejauh 95.181 km. Kawasan Indonesia yang luasnya sekitar 9 juta km² mencakup daratan dan lautan merupakan 1,3% dari luas total bumi menjadi sebab keberagaman kehidupan di dalamnya sangat tinggi. Mengenai flora Indonesia merupakan nega terbesar ketujuh yang diperkaya sekitar 25% spesies tumbuhan berbunga yang ada di seluruh dunia dengan jumlah mencapai 20.000 spesies yang 40% di antaranya adalah tumbuhan endemik (Kusmana et al., 2015).

Tumbuhan obat merupakan segala jenis tumbuhan yang diyakini memiliki khasiat obat. Kini tumbuhan obat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu: 1) tumbuhan obat tradisional, 2) tumbuhan obat modern, dan 3) tumbuhan obat potensial. Adapun tumbuhan obat tradisional segala jenis tumbuhan yang oleh masyarakat diyakini berkhasiat obat dan menjadi bahan utama dalam

meracik obat tradisional. Tumbuhan obat modern adalah segala jenis tumbuhan obat yang umumnya telah terbukti secara ilmiah mampu mengobati penyakit dengan senyawa senyawa/bahan aktif yang dimilikinya serta telah dipertanggungjawabkan secara medis dalam penggunaannya. Sedangkan tumbuhan obat potensial yaitu segala jenis tumbuhan obat yang berpotensi memiliki senyawa atau bahan aktif yang berkhasiat obat (Larasati et al., 2019).

Senyawa penting yang terkandung dalam Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yaitu damnachantal, prokseronin, alizarin, antrakuinon dan quersetin memiliki peran dalam pengatasan kanker khususnya dalam menghambat perkembangan sel kanker. (Febriansyah, et al. 堤, 2017). Dalam penelitian yang dilakukan Maryati menunjukkan bahwa ekstrak n-heksan buah mengkudu mengandung antrakinon (Maryati et al., 2020). Dalam hasil penelitian Wigati menyebutkan bahwa dalam buah maupun daun mengkudu terdapat senyawa flavonoid seperti quersetin yang memiliki peran sebagai antioksidan dalam mencegah dan mengobati penyakit kanker (Wigati & Pratoko, 2019). Dalam riset yang lain juga memperkuat bahwa pada ekstrak buah mengkudu lewat metode pengeringan matahari langsung terdapat sebanyak 9 senyawa flavonoid berpotensi obat yaitu Kaempferol-3,7-diglucoside, Kaempferol- 3-gentiobioside, 3-(4'-Hydroxy-benzyl)-5,7dihydroxy-6-methyl-8-methoxy-chroman-4-one, Isorhamnetin, quersetin, Bowdichione, Methyl ophiopogonanone B, dan Genkwanin (Agung et al., 2021). Doxorubicin adalah suatu antibiotik golongan tetrasiklin yang biasa diterapkan dalam pengobatan beragam macam kanker, salah satunya kanker payudara. Mekanisme kerja doxorubicin yaitu berinterkalasi dengan DNA serta menghambat sintesis DNA dan RNA dengan merusak susunan template dan halangan sterik (Muna et al., 2022). Dalam penelitian ini dilakukan uji *In silico* yang bertujuan untuk mengamati adanya reaksi keterikatan senyawa Antrakuinon dan quersetin dengan salah satu protein penting dalam metabolisme di organ payudara, serta membandingkan tingkat efisiensi dan efektivitas keduanya dengan Doxorubicin sebagai obat sintetis dalam pengobatan kanker payudara.

METODE

1. Persiapan Ligan

Mengumpulkan informasi tentang struktur kimia antrakuinon dan quersetin pada *Morinda citrifolia* L. dari studi literature/bank data, mencari struktur kimia 3D kemudian disimpan dalam format pdb, menentukan ligan Canonical SMILES dan nomor ID dari situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) seperti pada **Tabel 1**. Sebelumnya ligan diunduh dalam format sdf kemudian diubah menjadi format PDB dengan aplikasi Avogadro.

Tabel 1. Nomor ID Dan Canonical SMILES Dan Senyawa Buah *Morinda Citrifolia* L.

Senyawa	Nomor ID	Canonical SMILES
Antrakuinon	6780	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)C3=CC=CC=C3C2=O</chem>
Quersetin	5280343	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>

Sumber : Hasil Penelitian 2023

2. Seleksi Protein Target

Prediksi target protein dilakukan dengan mengetik nama pubchem dan kode Canonical SMILES ke dalam Phrammapper (<http://lilab.ecust.edu.cn>), SuperPred (<http://prediction.charite.de>), dan prediksi target Swiss (www.Swisstargetprediction.ch). Prediksi protein kemudian ditampilkan di UniProt (<https://www.uniprot.org>) setelah itu memilih 1 dari basis data struktur 3D dengan resolusi

terendah atau yang sesuai selama proses docking di Pyrx. Kegiatan dilanjutkan melalui Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) dengan memasukkan kode PDB dari uniprot, yaitu 1CWT. Struktur protein diproses menggunakan PyMOL versi 64-bit untuk pemilihan protein dan menghilangkan molekul non-protein seperti air dan sebagainya (Eddy & Setiawan, 2019) Protein target penelitian ini adalah enzim M-phase inducer phosphatase 2 pada gen CDC25B.

3. Doking Molekuler

Molecular docking dilakukan melalui fitur Vina Wizard yang terintegrasi pada PyRx 0.8 versi 64-bit. Ligan yang digunakan adalah antrakuinon dan quersetin yang diambil dari pubchem dalam format pdb. Protein targetnya adalah fase-M penginduksi fosfatase 2.

4. Visualisasi dan Interaksi Molekuler

Posisi dan orientasi ligan pada reseptor protein dan interaksi dengan asam amino yang terikat pada ligan dianalisis dan divisualisasikan dengan alat AutoDock PyMOL 64-bit.

5. Tes Kesamaan Obat

Uji kesamaan obat menggunakan sifat fisiologis ligan dan dicocokkan dengan obat fisikokimia terdaftar. Tes kesamaan obat menggunakan aturan Lipinski.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Persiapan Ligand

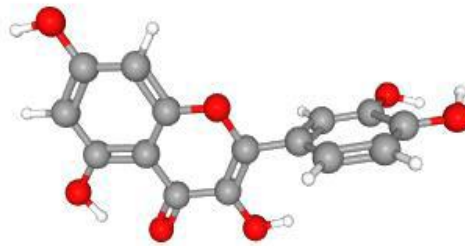
Ligan adalah senyawa aktif yang akan diuji pada target. Berdasarkan tinjauan literatur, ada dua ligan yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu antrakuinon dan quersetin pada makromolekul M-phase inducer phosphatase 2. Setelah diunduh dari website PubChem, format ligan harus diubah dari format SDF menjadi PDB di aplikasi avogadro untuk mempermudah proses docking molekuler.

Antrakuinon merupakan golongan senyawa glikosida yang termasuk turunan kuinon. Antrakuinon adalah senyawa kristal dengan titik leleh tinggi, dan larut dalam pelarut organik dan basa. Antrakuinon mudah terhidrolisis, umumnya senyawa antrakuinon dan turunannya seringkali berwarna kuning hingga jingga. Anthrone adalah bentuk antrakuinon yang kurang teroksigenasi daripada antrakuinon, sedangkan diantron terbentuk dari dua unit antron (Sirait, 2007). Struktur kimia antrakuinon dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Quersetin adalah salah satu zat aktif kelas flavonoid yang kuat secara biologis. Jika vitamin C memiliki aktivitas antioksidan 1, maka quersetin memiliki aktivitas antioksidan 4,7. Quersetin termasuk dalam kelompok flavonoid, yang dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa jenis penyakit degeneratif dengan cara mencegah proses peroksidasi lemak. Selanjutnya pada Gambar 2 struktur kimia quersetin.



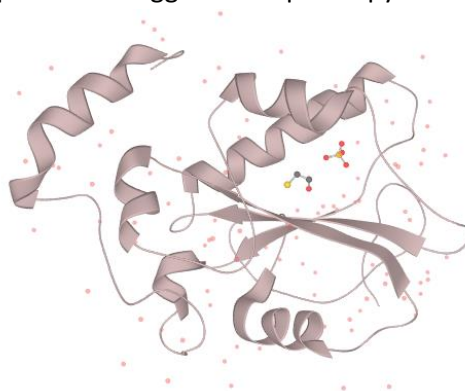
Gambar 1. Struktur Kimia Antrakuinon



Gambar 2. Struktur Kimia Quersetin

2. Protein M-Phase Inducer Phosphatase 2

Protein fosfatase 2 (PP2) dikenal sebagai PP2A, yaitu suatu enzim pada manusia yang dikodekan oleh gen PPP2CA [11]. Heterotrimeric PP2A protein fosfatase diekspresikan di mana-mana, bertanggung jawab atas sebagian besar aktivitas fosfatase dalam sel eukariotik. Aktivitas serin / treonin fosfat memiliki spesifisitas substrat yang luas dan fungsi seluler yang beragam. Di antara target PP2A adalah protein dari kaskade pensinyalan onkogenik, seperti Raf, MEK, dan AKT, di mana PP2A dapat digunakan sebagai penekan tumor. PP2 juga telah membuktikan sebagai penekan tumor untuk kanker darah, pada 2015 sebuah program yang dilakukan untuk memudahkan komplemen yang dapat langsung mengaktifkannya atau yang dapat menghambat protein lain yang mendorong aktivitas tumor. pada uji ini enzim M-phase inducer phosphatase 2 dengan kode PDB 1CWT dipisahkan dari molekul lain seperti air menggunakan aplikasi pymol.



Gambar 3. Struktur Molekul Protein M-Phase Inducer Phosphatase 2

4. Hasil Docking Molekul

Silico merupakan metode yang menggunakan database dan perangkat lunak untuk melakukan suatu pengujian. Salah satu teknik dalam silico adalah molekuler docking. Docking molekuler menggunakan metode komputasi untuk memprediksi aktivitas potensial senyawa sebelum diuji. Keuntungan dari metode ini adalah untuk mengantisipasi kegagalan hasil in vivo dengan memprediksi aktivitas gabungan potensial. Hasil afinitas pengikatan dari docking molekul senyawa buah *Morinda citrifolia* L ditunjukkan pada Tabel 2. Binding afinitas merupakan metode untuk mengukur kemampuan senyawa dalam berikatan dengan reseptor. Jika didapati nilainya lebih rendah, maka daya afinitas antara reseptor dan ligan lebih tinggi, begitu pula sebaliknya (Awaluddin et al., 2015), dari semua mode uji, antrakuinon memiliki binding affinity terendah menyamai control doxorubicin yaitu -7.5 sedangkan nilai afinitas quersetin lebih tinggi dibanding antrakuinon dan

doxorubicin sebagai control, hal ini membuktikan bahwa protein M-phase inducer phosphatase 2 1CWT mampu direaksi lebih baik oleh senyawa alami antrakuinon dari buah mengkudu.

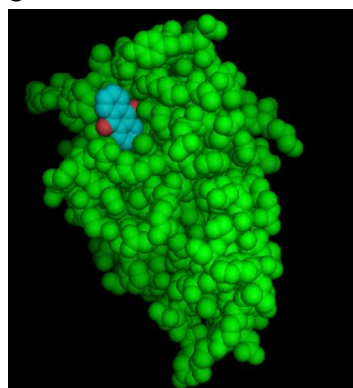
Tabel 2. Binding Affinity Of *Morinda Citrifolia* L Fruit Compound With Antrakuinon Ligan

Nomor	Ligan	Binding Affinity (kcal/mol)
1	Antrakuinon	-7.5
2	Quersetin	-7.1
3	Doxorubicin	-7.5

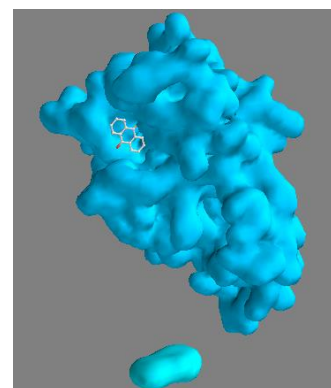
Sumber : Hasil Penelitian 2023

5. Penampakan Interaksi Ligand dengan Makromolekul

Hasil visualisasi secara keseluruhan interaksi ligan dan makromolekul protein ditunjukkan pada Gambar 4 dan 5 yang mendukung teori adanya kemampuan tiap-tiap ligan reseptor senyawa antrakuinon dan quersetin dalam berikatan dan bereaksi dengan sisi pengikatan protein enzim pada kelenjar susu mamalia dalam hal ini manusia yaitu M-phase inducer phosphatase 2. Pada visualisasi dokingnya sebenarnya disajikan dalam format 3 dimensi namun bagian yang ditampilkan cukup pada sisi makromolekul yang disisipi ligan saja agar lebih representatif. Adapun pada visualisasi perangkat Pyrx hanya menampilkan sisi pengikatan aktif antara ligan dan makromolekul. Berikut **Gambar 4** dan **Gambar 5** tentang Interaction Visualization.

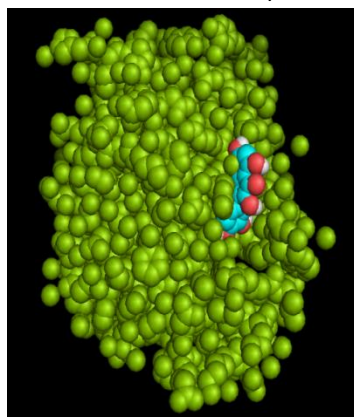


(a)

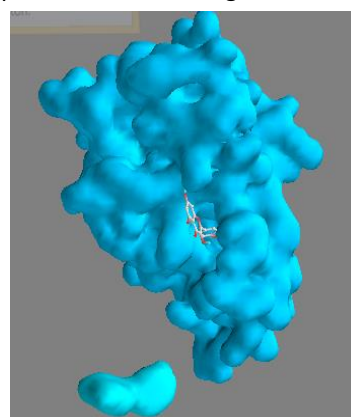


(b)

Gambar 4. (a) Pengikatan Makromolekul M-phase Inducer Phosphatase 2 1CWT dengan Antrakuinon dalam Pymol (b) Pengikatan Makromolekul M-phase Inducer Phosphatase 2 1CWT dengan Antrakuinon dalam Pyrx



(a)



(b)

Gambar 5. (a) Pengikatan Makromolekul M-phase Inducer Phosphatase 2 1CWT dengan Quersetin dalam Pymol (b) Pengikatan Makromolekul M-phase Inducer Phosphatase 2 1CWT dengan Quersetin dalam Pyrx

Berdasarkan **Tabel 2** tentang kapasitas pengikatan nilai afinitas, Antrakuinon memiliki nilai afinitas pengikatan yang paling rendah dibandingkan senyawa Quersetin bersama doxorubicin sebagai kontrol. Terdapat dua sisi pengikatan pada protein M-phase inducer phosphatase 2 1CWT yang berbeda pada *output* Pymol dan Pyrx namun sisi pengikatan aktif yang sama pada masing-masing ligan makromolekul. Upaya pemilihan ligan dalam doking molekuler ini dimaksudkan tak hanya sebagai simulasi interaksi antara molekul namun juga digunakan dalam skrining awal berdasarkan kriteria dari aturan Lipinski terhadap protein target sebagai penambat (Arwansyah et al., 2014)

6. Drug-likeness Test

Setelah proses doking molekuler, langkah selanjutnya adalah menguji kesamaan obat. Hal ini dijalankan dengan mengacu pada 'aturan Lima' Lipinski yang juga dikenal sebagai 'Aturan Lima' Pfizer, yaitu sebuah aturan praktis untuk mengevaluasi kesamaan obat atau menentukan apakah suatu senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis atau biologis tertentu memiliki sifat kimia dan fisik yang akan menjadikannya obat aktif secara oral pada manusia. Aturan Lipinski menjelaskan sifat molekuler yang penting untuk farmakokinetik obat dalam tubuh manusia, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi ("ADME"). Namun beberapa yang perlu diingat bahwa aturan ini tidak memprediksi senyawa yang aktif secara farmakologis atau tidak. Aturan ini penting diterapkan selama penemuan obat ketika struktur timbal aktif secara farmakologis dioptimalkan langkah bijaksana untuk meningkatkan aktivitas dan selektivitas senyawa serta untuk memastikan sifat fisikokimia seperti obat dipertahankan seperti dijelaskan oleh aturan Lipinski. **Tabel 2** dan **Tabel 3** menunjukkan bahwa antrakuinon lebih baik daripada Quersetin dalam penyerapan sistemik dan karenanya tersedia secara biologis ketika diberikan secara oral.

Tabel 3. Hasil Uji Kesamaan Obat Pada Senyawa Buah *Morinda citrifolia* L.

Nomor	Ligan	Berat Molekuler	Donor terikat hidrogen	Reseptor Terikat Hydrogen	(Log $P_{o/w}$)
1	Antrakuinon	208.21 g/mol	0	2	2.64
2	Quersetin	302.24 g/mol	5	7	1.23
3	Doxorubicin (control)	543.52 g/mol	6	12	0.44

Sumber : Hasil Pengujian 2023

Desain ini bertujuan untuk menemukan ligan molekul obat yang dapat berinteraksi secara efektif dengan reseptor target. Tetapi itu tidak berarti bahwa senyawa tersebut akan aktif ketika diberikan secara oral. Dalam perjalanan menuju target, obat tersebut akan mengalami beberapa peristiwa yang disebut farmakokinetik, termasuk penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME). Farmakokinetik harus dipertimbangkan dalam desain obat baru. Tidak akan ada interaksi target obat dan karenanya tidak ada aktivitas biologis yang dipicu oleh obat ketika molekul obat tidak pernah mencapai target. Dalam jurnal Arwansyah et al. (2014) sebagai upaya pendekatan untuk merancang obat aktif secara oral, obat ini harus memenuhi 'Peraturan Lima Lipinski' yang menyatakan bahwa:

1. Tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen (jumlah total ikatan nitrogen - hidrogen dan oksigen - hidrogen).
2. Tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen (semua atom nitrogen atau oksigen).
3. Massa molekul kurang dari 500 dalton.
4. Koefisien partisi oktanol-air (log-P) yang tidak melebihi 5.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa konsumsi buah mengkudu dapat memberi efek pencegahan dan penyembuhan terhadap kanker payudara. Senyawa Antrakuinon dan Quersetin yang dikandungnya lebih efisien dan aman dikonsumsi dibanding Doxorubicin. Mengacu pada aturan Lipinski maka dapat diperkirakan jika ligan Antrakuinon dan Quersetin memiliki daya bioavailabilitas yang tinggi bagi tubuh, di mana bioavailabilitas merupakan potensi suatu obat mampu diserap dan menyebar efektif dalam tubuh (Arwansyah et al., 2014). Namun tentu senyawa Antrakuinon pada uji ini dinilai lebih efisien dan aman untuk digunakan jika dibandingkan Quersetin. Adapun Doxorubicin merupakan kemoterapi golongan antrasiklin yang walaupun ampuh dan masih digunakan dalam mengatasi kanker payudara juga memberi efek samping hingga memicu peristiwa autoresistensi doxorubicin melalui peningkatan ekspresi dan fungsi NF κ B dan beberapa efek samping lainnya yang masih belum dikenali (Sensitivity et al., 2023)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil docking molekuler, Antrakuinon pada buah *Morinda citrifolia* L. memiliki afinitas pengikatan terendah dibandingkan dengan Quersetin sehingga memiliki potensi tertinggi untuk digunakan dalam menyembuhkan kanker dan paling aman berdasarkan aturan Lipinski daripada senyawa lainnya bahkan doxorubicin sebagai control.

DAFTAR PUSTAKA

- Agung, I. G., Dewi, A., Ayu, I. G., Kusumawati, W., Nursini, N. W., Studi, P., Gizi, I., & Pura, U. D. (2021). *Kata Kunci : Ekstrak; Morinda Citrifolia L.; Pengeringan; Senyawa Flavonoid*;
- Agustina, R., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2015). *Peran Derajat Differensiasi Histopatologik Dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara The Role Of Histopathological Differentiation And Clinical Stage To Breast Cancer Recurrence. Jurnal Majority, 4*, 129–134;
- Arwansyah, A., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). *Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat. Current Biochemistry, 1*(1), 11–19. <https://doi.org/10.29244/Cb.1.1.11-19>;
- Awaluddin, F., Mas, A., & Putra, J. (2015). *Molecular Docking Studies Of Flavonoids Of Noni Fruit (Morinda Citrifolia L.) To Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Gamma (Ppar γ)*. 95–99;
- Azmi, A. N., Kurniawan, B., Siswandi, A., & Detty, A. U. (2020). *Hubungan Faktor Keturunan Dengan Kanker Payudara Di RSUD Abdoel Moeloek. Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada, 12*(2), 702–707. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i2.373>;
- Eddy, S., & Setiawan, A. A. (2019). *Utilization Of Nypa Fruit In Alzheimer ' S Disease : An In Silico Approach Utilization Of Ny Pa Fruit In Alzheimer ' S Disease : An In Silico Approach*. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/2/022003>;
- Fajarini, H. (2019). *Pengetahuan Dan Prilaku Mahasiswi Universitas Muhadi Setiabudi Dalam Upaya Pencegahan Kanker Serviks. Jurnal Ilmiah JOPHUS : Journal Of Pharmacy UMUS, 1*(01), 18–22. <https://doi.org/10.46772/jophus.v1i01.48>;
- Kusmana, C., & Hikmat, A. (2015). *The Biodiversity Of Flora In Indonesia. Journal Of Natural Resources And Environmental Management, 5*(2), 187–198. <https://doi.org/10.19081/jpsl.5.2.187>;
- Larasati, A., Maini, M., & Kartika, T. (2019). *Inventarisasi Tumbuhan Berkhasiat Obat Di Sekitar Pekarangan Di Kelurahan Sentosa. Indobiosains, 1*(2), 76. <https://doi.org/10.31851/indobiosains.v1i2.3198>;
- Marthasari, N. K. P., Ariana, P. A., Pratama, A. A., Aryawan, K. Y., & Heri, M. (2022). *SADARI: Upaya Mencegah Kanker Payudara Pada Usia Remaja. Jurnal Abdi Masyarakat, 2*(2), 79–83.

- <https://doi.org/10.22334/Jam.V2i2.26>;
- Maryati, M., Anas, A. N. N., & Khairudin, M. N. (2020). *Aktivitas Sitotoksik Ekstrak Heksan, Ekstrak Etil Asetat, Ekstrak Etanol Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia L) Terhadap Sel T47D*. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(1), 54–60. <https://doi.org/10.23917/Pharmacon.V17i1.10761>;
- Muna, L. N., & Maulidina, F. (2022). *Penghambatan Proliferasi Sel Kanker Payudara T47D Oleh Ekstrak Air Daun Kelor (Moringa Oleifera) Dan Doxorubicin Dengan Metode MTT Assay*. *Jurnal Farmasi Sains Dan Terapan*, 9(2), 99–104. <https://doi.org/10.33508/Jfst.V9i2.4361>;
- Nugraha, F. S., Shidiq, M. J., & Rahayu, S. (2019). *Analisis Algoritma Klasifikasi Neural Network Untuk Diagnosis Penyakit Kanker Payudara*. *Jurnal Pilar Nusa Mandiri*, 15(2), 149–156. <https://doi.org/10.33480/Pilar.V15i2.601>;
- Sensitivity, A., In, D., Cancer, B., Frengki, F., Septian, A. T., Daniel, D., & Rosmaidar, R. (2023). *Skrining Senyawa Aktif Biji Pinang (Areca Catechu , L) Dalam Meningkatkan Sensitivitas Antikanker Doxorubicin Pada Kanker Payudara Secara In Silico Screening The Of Active Compounds Of Biji Pinang (Areca Catechu , L) In Improving The*. 7(1), 54–64;
- Shabrina, A., & Iskandarsyah, A. (2019). *Pengambilan Keputusan Mengenai Pengobatan Pada Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Pengobatan Tradisional*. *Jurnal Psikologi*, 46(1), 72. <https://doi.org/10.22146/Jpsi.31902>;
- Wigati, D., & Pratoko, D. K. (2019). *Total Flavonoid Dan Aktivitas Penangkapan Radikal Bebas Dari Ekstrak Etanolik Daun Dan Buah Mengkudu*. *Jurnal Farmasi (Journal Of Pharmacy)*, 5(1, Oktober), 7–11. <https://doi.org/10.37013/Jf.V5i1.36>.

堤