

Studi *In Silico* Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara

In Silico Study Quercetin Compounds from Kencana Ungu Leaves (*Ruellia tuberosa* L.) Agent as An Anti-Cancer Breast

Muh. Shofi*¹

¹ Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

* kirana_shofi@yahoo.com

ABSTRAK

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang sangat membahayakan, salah satunya kanker payudara yang banyak menyerang wanita. Pengobatan selama ini masih menggunakan kemoterapi, operasi dan radioterapi. Salah satu alternatif pengobatan kanker yaitu menggunakan tanaman herbal yaitu daun kencana ungu (*Ruellia tuberosa* L.). pada daun tanaman ini banyak terkandung kuarsetin yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kandungan kuarsetin pada daun kencana ungu sebagai agen anti kanker payudara melalui penghambatan Enzim Sirtuin1. Metode penelitian ini adalah struktur 3D enzim Sirtulin1 (pdb id : 4I5I), senyawa kuarsetin (ID : 5280343) dipreparasi dengan program PyRx. Molekular doking dianalisis dengan interaksi kuarsetin dengan enzim Sirtulin1 menggunakan software Autodock 4.2. dan divisualisasikan dengan discovery studio versi 4.1. Analisis data menggunakan secara deskriptif. Hasil penelitian kuarsetin dengan Sirtulin1 memiliki 16 residu asam amino (Glu420, Leu418, Lys377, Glu410, Glu 416, Lys375, Ser370, Cys371, Leu372, Lys408, Pro409, Asn417, Ile411, Val412, Pro419, Gln412) dan ikatan hidrogen. Kuarsetin daun kencana ungu memiliki potensi aktivitas sebagai anti kanker payudara karena memiliki afinitas dengan Sirtulin1 yang dapat mencegah terjadinya pengaktifan proses gen dalam pembentukan antioksidan.

Kata kunci: Kuarsetin; Daun Kencana Ungu; Sirtulin1; Kanker Payudara

ABSTRACT

Cancer is a degenerative disease that is very dangerous, one of which is breast cancer which affects many women. So far, treatment is still using chemotherapy, surgery, and radiotherapy. One alternative cancer treatment is using herbal plants, namely kencana ungu leaves (*Ruellia tuberosa* L.). The leaves of this plant contain lots of quercetin which can inhibit the growth of cancer cells. This study aims to analyze the content of quercetin in kencana ungu leaves as an anti-breast cancer agent through inhibition of the enzyme Sirtuin1. This research method is the 3D structure of the enzyme Sirtulin1 (PDB id: 4I5I), the compound quercetin (ID: 5280343) prepared with the PyRx program. Molecular docking was analyzed by interacting quercetin with the enzyme Sirtulin1 using Autodock 4.2 software. and visualized with Discovery Studio version 4.1. Data analysis using descriptive. The results of the quercetin study with Sirtulin1 had 16 amino acid residues (Glu420, Leu418, Lys377, Glu410, Glu 416, Lys375, Ser370, Cys371, Leu372, Lys408, Pro409, Asn417, Ile411, Val412, Pro419, Gln412) and hydrogen bonds. Quercetin of kencana ungu leaves has potential activity as anti-breast cancer because it has an affinity with Sirtulin1 which can prevent the activation of the gene process in the formation of antioxidants.

Keywords: Quercetin; Kencana Ungu Leaf; Sirtulin1; Breast cancer

PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif yang sangat membahayakan. Selain itu, penyebab kematian terbesar kedua di dunia dan sebanyak 9,6 juta kasus kematian telah terjadi pada tahun 2018 (World Health Organization, 2018). Kanker ditandai dengan terjadinya pertumbuhan secara tidak normal secara terus-menerus hingga tidak terkendali kemudian menyerang jaringan biologis tubuh (Pertiwi *et al.*, 2020; Setiawan, 2015). Salah satu jenis kanker yang banyak menyerang penduduk Indonesia yaitu kanker payudara. Kanker payudara merupakan suatu pertumbuhan sel yang tidak normal dan tidak terkontrol pada daerah payudara (Arif *et al.*, 2018). Kasus kanker payudara di Indonesia sebanyak 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker (Wijayanti *et al.*, 2019). Pengembangan terapi kanker payudara masih sangat diperlukan untuk meningkatkan persentase penyembuhan, menurunkan kekambuhan, mengurangi kematian, dan meningkatkan kualitas hidup penderita.

Pengobatan medis untuk kanker biasanya dilakukan melalui kemoterapi, pembedahan, dan terapi radiasi (Nafi'ah & Kurniawati, 2020). Saat ini masyarakat Indonesia sudah mengenal dan menggunakan tanaman kaya nutrisi untuk mengobati berbagai penyakit termasuk kanker. Perkembangan ilmu pengetahuan yang menjadikan tumbuhan berkhasiat sebagai obat semakin banyak digunakan sebagai objek penelitian. Salah satu tanaman yang dapat digunakan dalam kemoterapi secara alami adalah *Ruellia tuberosa* L. atau yang lebih dikenal masyarakat sebagai kencana ungu.

Penyembuhan kanker secara medis biasanya dilakukan dengan kemoterapi, operasi dan radioterapi. Saat ini masyarakat Indonesia sudah mengenal dan menggunakan tanaman berkhasiat sebagai salah satu upaya penyembuhan dari berbagai penyakit termasuk penyakit kanker. Pengembangan pengetahuan membuat tanaman berkhasiat sebagai obat semakin banyak dijadikan objek penelitian. Salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk kemoterapi secara alami yaitu *Ruellia tuberosa* L. atau yang masyarakat kenal yaitu kencana ungu.

Tanaman *R. tuberosa* L. merupakan salah satu jenis dari genus *Ruellia* yang merupakan tanaman tropis dan banyak ditemukan di wilayah Asia Tenggara. Secara tradisional *R. tuberosa* L. ini digunakan untuk pengobatan sebagai diuresis, antidiabetes, antipiretik, antihipertensi, antikosidan, antikanker, tumor, dan bahan antidot (Cheong *et al.*, 2013; Faramayuda, *et al.*, 2015; Jiorry & Eng, 2017; Mayangsari *et al.*, 2020; Reddy *et al.*, 2013; Samy *et al.*, 2015). Simplisia herba *R. tuberosa* L. mengandung golongan metabolit sekunder berupa alkaloid, saponin, polifenol, flavonoid, kuinon, monoterpen-seskuiterpen, dan steroid-triterpenoid (Faramayuda *et al.*, 2015; Mayangsari *et al.*, 2020). Ekstrak etanol pada daun kencana ungu mengandung alkaloid, saponin, polifenol, dan flavonoid (Desmiaty *et al.*, 2014; Suriani *et al.*, 2017; Vitalia *et al.*, 2016). Berdasarkan hasil penelitian yang telah ada, senyawa flavonoid diketahui mampu menginduksi terjadinya apoptosis sel (Adawiyah *et al.*, 2017). Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang berperan penting dalam perkembangan sel kanker. Mekanisme apoptosis yang diinduksi flavonoid pada sel kanker

dengan menghambat aktivitas DNA topoisomerase I/II, mengatur jalur pensinyalan, mengurangi ekspresi gen Bcl-2 dan Bcl-XL, meningkatkan ekspresi gen Bax dan Bak, dan mengaktifkan endonuclease (Pebriana, 2008). Selain itu, kandungan flavonoid dapat menginduksi kerusakan DNA *irreversible* dan apoptosis sel T47D dapat terjadi melalui jalur p53 yang ditandai dengan interaksi flavonoid dengan DNA topoisomerase (Zakinah *et al.*, 2017). *Cell cycle arrest* atau *cell cycle delay* merupakan salah satu model pengamatan kinetika proliferasi sel untuk mengetahui terjadinya penghambatan proliferasi sel. Terjadinya penghambatan proliferasi sel menunjukkan adanya senyawa yang memiliki aktivitas kemopreventif (Adawiyah *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian Reddy *et al.* (2013) menyatakan bahwa ekstrak metanol daun *R. tuberosa* L. mampu menghambat tumor payudara. Dey *et al.* (2013) dan menyatakan ekstrak metanol daun *R. tuberosa* L. mampu menghambat pertumbuhan kanker hati. Sedangkan penelitian Arirudran *et al.*, (2014) menyatakan ekstrak daun dari tanaman *R. tuberosa* L. mampu menghambat pertumbuhan sel HepG2. Penelitian Chen *et al.* (2006) menyebutkan ekstrak etil asetat pada daun *R. tuberosa* L. mampu menghambat DPPH sebagai agen antioksidan dengan nilai IC₅₀ sebesar 28.6 µg/ml. Selain itu juga, pada bunga tanaman tersebut banyak mengandung flavonoid yang berguna sebagai penangkal radikal bebas dan kandungan antioksidan (Vankar & Srivastava, 2010). Tingginya kandungan antiosidan dari daun dan bunga tanaman *R. tuberosa* L. sangat berguna sebagai menangkal radikal bebas sehingga dapat menghambat pertumbuhan sel kanker terutama kanker payudara T47D.

Penggunaan komputer dan teknologi informasi sebagai alat alternatif untuk penemuan obat saat ini merupakan proposisi yang sangat menarik. Perkembangan eksponensial komputasi merupakan peluang untuk mengembangkan simulasi dan komputasi saat merancang obat (Arifin *et al.*, 2017). Hingga saat ini, proses penemuan obat dengan metode *in vitro* dan *in vivo* memakan waktu yang cukup lama. Pendekatan yang sama pentingnya dalam penemuan obat adalah penggunaan metode *in silico*. Metode ini merupakan metode pendekatan pada suatu kondisi atau keadaan nyata ke dalam simulasi komputer dengan menggunakan program tertentu dengan tujuan meningkatkan efisiensi proses simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat (Rifai, 2012). Terminologi *in silico*, mirip dengan *in vitro* dan *in vivo* yang merujuk pada pemanfaatan bidang informatika dalam penemuan obat, sebagaimana diketahui yang sangat lama dan biaya yang mahal, oleh karena itu kecenderungan dalam penggunaan metode *in silico* dalam pemodelan molekul (desain obat) telah memperoleh momentum yang signifikan (Suharna, 2012).

Cabang bioinformatika adalah *in silico screening* atau penapisan *in silico*, yang melibatkan penambahan struktur molekul yang relevan ke database protein target. Hasil evaluasi tersebut kemudian digunakan untuk mengidentifikasi struktur yang memiliki aktivitas fisiologis mengikat dan potensial, yang selanjutnya dapat dievaluasi secara *in vitro* dan *in vivo* untuk menentukan potensi senyawa sebagai kandidat obat (Aziz, 2020). Oleh karena itu maka perlu dilakukan prediksi aktivitas melalui interaksi suatu protein tertentu

terhadap suatu ligan (kuersetin) dengan menggunakan metode *molecular docking* terhadap protein tersebut. Pada penelitian ini dilakukan *molecular docking* aktivitas antikanker payudara dari senyawa kuersetin dengan melihat aktivitas molekuler secara selektif dalam menekan Enzim Sirtuin1 yang berperan dalam menghambat kestabilan p53 sehingga dapat mengganggu regulasi siklus sel (Fadilla *et al.*, 2018).

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui afinitas energi ikatan senyawa kuersetin sebagai ligan terhadap Enzim Sirtuin1 dengan penambatan molekuler. Harapan dari penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar dalam pengembangan kandidat obat kanker payudara.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan menggunakan rancangan *pre experimental one-shot case study* berbasis komputer dengan menggunakan uji *in silico* atau *molecular docking*. Pengujian tersebut dilakukan untuk mengetahui interaksi antara ligan dengan protein reseptor dalam mencari kandidat senyawa yang berpotensi sebagai obat untuk menghambat pertumbuhan kanker payudara.

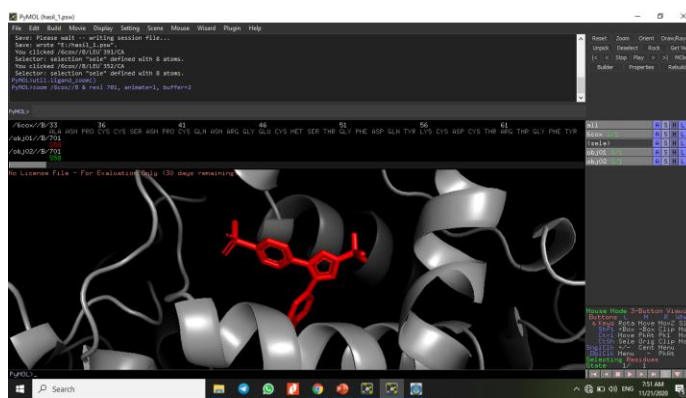
Bahan yang digunakan dalam melakukan penelitian ini yakni struktur protein sirtulin1 (pdb id : 4I5I) yang diperoleh dari <http://www.rcsb.org>. Selain itu, disiapkan sampel struktur 3 dimensi dari senyawa kuersetin yang diunduh melalui <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/quercetin> kemudian dipreparasi pada program PyRx.

1. Optimasi Struktur 3D Kuersetin

Struktur senyawa kuersetin kemudian diconvert dengan menggunakan Open Babel dan dioptimasi dengan menggunakan program PyRx.

2. Preparasi Struktur Protein

Proses preparasi protein SIRT1 dengan memisahkan *native ligand* dari struktur protein menggunakan PyMOL. Adapun hasil preparasi protein seperti pada gambar berikut.



Gambar 1 Hasil Preparasi Protein SIRT1

3. Validasi Metode Docking Molecular

Validasi metode *docking molecular* dilakukan dengan cara men-docking-kan kembali *native ligand* pada protein yang sudah kehilangan *native ligand*-nya menggunakan program Autodock Vina 4.2.

4. Docking Kuersetin pada Protein SIRT1

Senyawa uji kuersetin hasil dari optimasi kemudian di-docking-kan pada reseptor yang sebelumnya dihilangkan *native ligand*-nya menggunakan program Autodock Vina 4.2. Hasil analisis menunjukkan adanya konformasi energi ikatan terendah saat berikatan dengan protein target

5. Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif berupa hasil *docking molecular* yaitu energi ikatan. Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa dengan reseptor. Semakin rendah energi ikatan, semakin kuat dan stabil ikatannya.

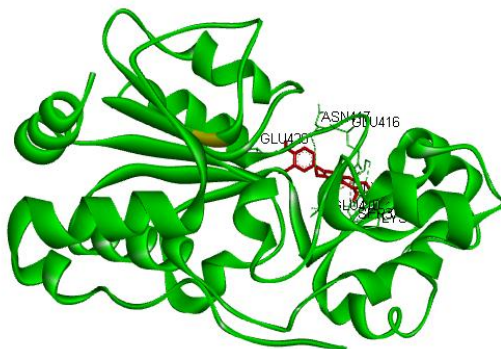
HASIL DAN PEMBAHASAN

SIRT1 merupakan *NAD⁺-dependent histone deacetylase* yang berperan dalam mengatur proses transkripsi, stabilitas genom, longevity, dan metabolisme. SIRT1 mengatur proses transkripsi melalui deasetilasi faktor transkripsi seperti PPAR γ NF κ B dan supresor tumor protein p53. Meningkatnya enzim Sirtuin (SIRT1) akan menurunkan kestabilan p53, gen penanggungjawab terhadap regulasi negatif siklus sel. Protein yang digunakan diperoleh dari Protein Data Bank. Sebelum dilakukan docking, terlebih dahulu solvent pada protein tersebut dihilangkan agar tidak mempengaruhi interaksi antara senyawa uji dengan protein target.

Hasil Docking menunjukkan bahwa senyawa kuersetin memiliki interaksi dengan situs aktif dari enzim Sirtuin1 sebagai berikut

Tabel 1 Nilai Binding Affinity dan RMSD

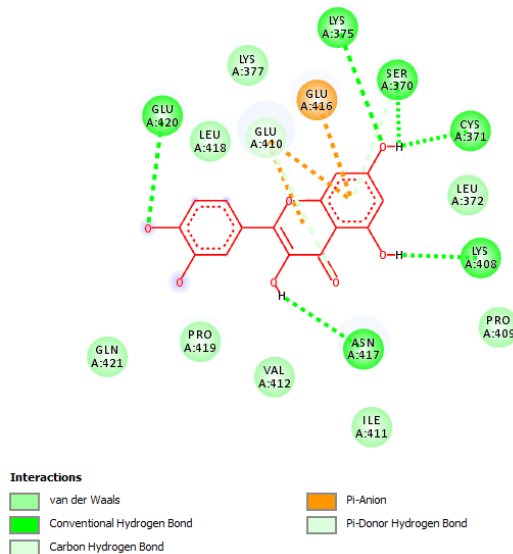
Binding Affinity (Kkal/mol)	RMSD/Ub	RMSD/Lb	Rerata RMSD
-7.3	6.935	4.869	5.902



Gambar 2 Penambatan Enzim Sirtulin1 dengan Kuersetin

Tabel 2 Jenis Ikatan yang Terbentuk Pada Interaksi Ligan dan Reseptor

Residu Asam Amino	Jenis Ikatan	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)
Glu420, Leu418, Lys377,	<i>van der Waals</i>	ASN417:O	2.72937
Glu410, Glu 416, Lys375,	<i>Conventional Hydrogen Bond</i>	LYS408:O	3.07546
Ser370, Cys371, Leu372,	<i>Carbon Hydrogen Bond</i>	SER370:OG	3.05653
Lys408, Pro409, Asn417,	<i>Pi-Anion</i>	CYS371:O	1.80694
Ile411, Val412, Pro419, Gln421	<i>Pi-Donor Hydrogen Bond</i>		



Gambar 3 Hasil Docking Ligan Kuarsetin dengan Enzim Sirtulin1

Berdasarkan hasil docking antara ligan dengan reseptor diperoleh konformasi ligan dengan nilai *binding affinity* sebesar -7.3 Kkal/mol. *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan pada reseptor (Ruswanto *et al.*, 2015). Afinitas kuat, interaksi stabil, dan ireversibel dihasilkan oleh adanya ikatan kovalen. Afinitas kuat atau lemah yang bersifat reversible dihasilkan oleh ikatan elektrostatik. Jadi semakin kecil nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi, begitu pula sebaliknya. Semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Ruswanto, 2015). Adanya interaksi tersebut dapat digunakan sebagai dasar dalam penemuan obat antikanker payudara dengan cara penghambatan pembentukan enzim *Sirtulin1*.

Validasi internal menjadi upaya untuk mendapatkan aplikasi penambatan yang sesuai dengan cara melihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara ligan dengan protein target. Nilai RMSD merupakan jarak yang ditimbulkan akibat interaksi antara ligan internal dengan protein target mulai dari nilai paling rendah hingga paling tinggi. Semakin kecil nilai RMSD dengan ketentuan spesifik nilai RMSD < 2 Å, maka semakin baik aplikasi tersebut digunakan untuk penambatan (Muchtaridi *et al.*, 2018). Berdasarkan nilai RMSD melebihi 2 Å, sehingga penambatan antara kuarsetin dan enzim *Sirtulin1* kurang bagus.

Langkah selanjutnya yaitu penambatan terhadap reseptor target yaitu *Sirtulin1* dengan menggunakan software Autodock Vina. Software ini digunakan sebagai alat

menambatkan ligan karena kelebihanannya dalam memberikan hasil penembatan yang cepat dari yang terbaik sampai yang terburuk (Trott & Olson, 2010). Penambatan ligan ke reseptor dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil penambatan tersebut diamati menggunakan Biovia Discovery Studio 2016 *Visualizer* dengan melihat perbandingan antara interaksi ligan internal dengan senyawa inklusi. Pengamatan ini fokus pada interaksi kelompok farmakofor dengan asam amino Sirtulin1 dengan melihat adanya ikatan hidrogen, van der Waals, dan Pi-sigma yang menghasilkan aktivitas agonis. Ikatan tersebut digunakan karena cukup kuat untuk memberikan aktivitas, namun tidak terlalu lama untuk berikatan dengan reseptor, sehingga diasumsikan ikatan yang terjadi adalah interaksi ligan ke reseptor (Mirza, 2019). Interaksi antara ligan dan reseptor dapat dilihat pada Gambar 2. Alasan berikutnya berkaitan dengan pemilihan interaksi agonis, karena pengikatan membutuhkan senyawa yang aktivitasnya mirip dengan ligan internal, yaitu sebagai penghambat pembentukan enzim Sirtulin1.

Berdasarkan ikatan hasil *docking* diketahui bahwa ikatan yang terjadi antara ligan dan enzim *Sirtulin1* yaitu ikatan *van der Waals*, *Conventional Hydrogen Bond*, *Carbon Hydrogen Bond*, *Pi-Anion*, *Pi-Donor Hydrogen Bond*. Adanya ikatan tersebut menandakan bahwa ligan uji dapat berikatan dengan asam amino yang ada pada enzim *Sirtulin1*. Semakin banyak asam amino dari enzim *Sirtulin1* yang terikat pada ligan maka ligan akan semakin stabil. Selain itu juga, banyaknya asam amino residu hasil *docking* juga dapat menandakan kestabilan dari ligan uji, sehingga dapat memprediksi ligan tersebut cocok atau tidak sebagai kandidat obat (Rusmanto, 2015). Selain itu adanya ikatan hidrogen dapat menentukan posisi ikatan dari asam amino dari ligan. Sebab, ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif dengan atom lain yang bersifat elektronegatif seperti O, N, dan F (Ruswanto, 2015).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa model interaksi senyawa yang terdapat pada kuarsetin terhadap sisi pengingatan enzim *Sirtulin1* adalah *van der Waals*, *Conventional Hydrogen Bond*, *Carbon Hydrogen Bond*, *Pi-Anion*, *Pi-Donor Hydrogen Bond* dengan residu asam amino berupa Glu420, Leu418, Lys377, Glu410, Glu 416, Lys375, Ser370, Cys371, Leu372, Lys408, Pro409, Asn417, Ile411, Val412, Pro419, dan Gln412.

DAFTAR PUSTAKA

- Adawiyah, R., Setawan, A., & Nita, S. (2017). Pengaruh Fraksi Aktif Dari Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth) Terhadap Uji Sitotoksik, Apoptosis dan Antiproliferasi Kanker Payudara Sel T47D Secara In Vitro. *Biomedical Journal of Indonesia*, 3(3), 138–144.
- Arif, O. N., Fitriati, A. E., & Rizki, A. D. (2018). Screening Fitokimia Ekstrak Etanol Biji Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Studi Lanjut Terhadap Sel Kanker Payudara (T47D). *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*, 10(2), 1–4.

- Arifin, S. N., Pratiwi, D., & Setiawan, A. A. (2017). Studi in silico Senyawa Flavonoid Dari Ekstrak Kacang Panjang (*Vigna sinensis* L.) Sebagai Penumbuh Rambut Dengan Reseptor Androgen. *Jurnal Farmagazine*, 4(2), 31–37.
- Arirudran, B., Krishnamurthy, V., & Saraswathya, A. (2014). Evaluation of Alternative Chemotherapeutic Agent from *Ruellia tuberosa* for Hepatocellular Carcinoma using HepG2 Cell Lines. *International Journal of Biochemistry*, 195, 306–321.
- Aziz, H. A. (2020). *Studi In Silico Aktivitas Penghambatan Senyawa Turunan Kuersetin Terhadap Protease HIV-1*. Universitas Nasional.
- Cheong, B. E., Waslim, M. Z., Lem, F. F., & Teoh, P. L. (2013). Antioxidant and Anti-Proliferative activities of Sabah *Ruellia tuberosa*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(12), 20–24.
- Desmiaty, Y., Rahmat, D., & Rainoer, A. N. (2014). In Vitro ACE Inhibitory Activity and Total Flavonoids Quantification of Ethanolic Extract of Pletekan (*Ruellia tuberosa* L.) Leaves. In *International Symposium on Traditional Medicine* (hal. 1–5).
- Dey, S., Roy, S., Deb, N., Sen, K. K., & Besra, S. E. (2013). Anti-Carcinogenic Activity of *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae) Leaf Extract on Hepatoma Cell Line & Increased Superoxide Dismutase Activity on Macrophage Cell Lysate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 854–861.
- Fadilla, D., Arifian, H., Rahmadani, A., & Rusli, R. (2018). Kajian In Silico Senyawa Turunan Klorokalkon Sebagai Antikanker. In *Proceeding of the 7 th Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (hal. 45–50).
- Faramayuda, F., Farhan, & Ruslan, K. (2015). Telaah Fitokimia Herba Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa* L.). In *Prosiding Seminar Nasional Farmasi (SNIFA) UNJANI* (hal. 305–309). Cimahi: Universitas Jenderal Achmad Yani.
- Jiorry, J. R. S., & Eng, C. B. (2017). Metabolic Fingerprinting of Sabah *Ruellia tuberosa* Plant Extracts for the Identification of Potential Anticancer Compounds. *Short Communications in Biotechnology*, 4, 75–87.
- Mayangsari, E., Kalsum, U., & Pragiwaksana, R. G. A. (2020). Efek Ekstrak Daun Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa*) Terhadap Kadar Malondialdehida (Mda) Usus Tikus yang Diinduksi Indometasin. *Majalah Kesehatan*, 7(2), 97–101.
- Mirza, D. M. (2019). *Studi In Silico dan In Vitro Aktivitas Antineuroinflamasi Ekstrak Etanol 96% Daun Marsilea crenata C Presl*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Muchtaridi, M., Jajuli, M., & Yusuf, M. (2018). Antagonistic Mechanism of Chalcone Derivatives against Human Estrogen Alpha of Breast Cancer Using Molecular Dynamic Simulation. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(6), 2735–2741.
- Nafi'ah, S., & Kurniawati, R. (2020). Kegunaan Daun Sirsak (*Annona muricata* L) untuk Membunuh Sel Kanker dan Pengganti Kemoterapi. *Jurnal Ilmiah Keperawatan dan Kesehatan Alkautsar*, 1(1).
- Pertiwi, W., Arisanty, D., & Linosefa. (2020). Pengaruh Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* lin) Terhadap Viabilitas Cell Line Kanker Payudara T47D Secara In Vitro. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 9(1), 165–170.
- Reddy, V. N., Nagarathna, P. K. M., & Divya, M. (2013). Evaluation of Anti-cancer Activity of *Ruellia tuberosa* on EAC Induced Mammary Tumor. *International Journal of Pharmacology and Toxicology*, 1(2), 36–42.
- Rifai, E. A. (2012). *Penapisan In Silico Antimalaria dari Basis Data Tanaman Obat*

- Indonesia Terhadap target Plasmepsin. Universitas Indonesia.
- Rusmanto. (2015). Desain dan Studi Interaksi Senyawa N'-(3, 5-Dinitrobenzoyl)Isonicotinohydrazide Pada Mycobacterium tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 12(1), 192–201.
- Ruswanto. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1), 135–141.
- Ruswanto, Mardhiah, Mardianingrum, R., & Novitriani, K. (2015). Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohydrazide Sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Chimica et Natura Acta*, 3(2), 54–61.
- Samy, M. N., Khalil, H. E., Sugimoto, S., Otsuka, H., & Kamel, M. S. (2015). Biological Studies on Chemical Constituents of Ruellia patula and Ruellia tuberosa. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4(1), 64–67.
- Setiawan, S. D. (2015). The Effect of Chemotherapy in Cancer Patient to Anxiety. *Jurnal Majority*, 4(4), 94–90.
- Suharna. (2012). *Studi In Silico Senyawa Turunan Flavonoid Terhadap Penghambatan Enzim Tirosinase*. UIN Alauddin Makassar.
- Suriani, Nastity, G., & Restianingrum, A. I. (2017). Uji Toksisitas LD50 Ekstrak Daun Pletekan (Ruellia tuberosa L.) terhadap Mencit (Mus musculus). *Majalah Farmasi*, 14(01), 47–52.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Ccoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455–461.
- Vankar, P. S., & Srivastava, J. (2010). Evaluation of Anthocyanin Content in Red and Blue Flowers. *International Journal of Food Engineering*, 6(4), 1–11.
- Vitalia, N., Najib, A., & Ahmad, A. R. (2016). Uji Toksisitas Ekstrak Daun Pletekan (Ruellia tuberosa L.) dengan Menggunakan Metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 3(1), 124–129.
- Wijayanti, N., Triyanta, & Ani, N. (2019). Efektifitas Penyuluhan Kesehatan Sadari Dengan Media Video Terhadap Pengetahuan Pada Remaja Putri Di SMK Muhammadiyah Cawas Klaten. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat Berkala*, 1(1), 49–58.
- World Health Organization. (2018). Cancer. Diambil dari <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Zakinah, T., Nurani, L. H., & Widyarini, S. (2017). Efek Ko-Kemoterapi Fraksi Etil Asetat Akar Pasak Bumi dan Doxorubicin Terhadap Proliferasi dan Ekspresi Bax Jaringan Payudara Tikus SD. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 14(1), 25–36.