



**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP
RESEPTOR ESTROGEN- α SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**

Skripsi

Untuk memenuhi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

Disusun Oleh:

Siti Awalunnisa


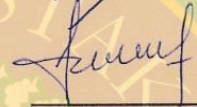
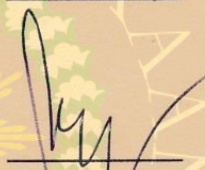
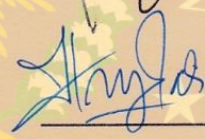


1504015375



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul
**SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL
SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) SEBAGAI
ANTIINFLAMASI TERHADAP ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Rizki Lidia Putri, NIM 1504015336

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>29/6 2020</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Supandi, M.Si., Apt.		<u>11-03-2020</u>
<u>Penguji II</u> Dr. Priyo Wahyudi, M.Si.		<u>10-03-2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Hariyanti, M.Si., Apt.		<u>13-04-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>19-04-2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>8-07-2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

ABSTRAK

SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN- α SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

SITI AWALUNNISA

1504015375

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak diderita oleh wanita dengan jumlah 1,67 juta kasus baru di dunia pada tahun 2012 dengan tingkat kematian 12,9%. Daun salam diketahui memiliki potensi sebagai antikanker payudara dengan memiliki IC_{50} sebesar 2117,77 $\mu\text{g/ml}$. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas senyawa pada daun salam terhadap reseptor estrogen- α sebagai antikanker payudara. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah penambatan molekul dan dinamika molekul menggunakan struktur reseptor estrogen- α dengan kode PDB 3ERT, dan pembanding tamoksifen. Setelah dilakukan simulasi penambatan molekul, alfa-humulen memiliki *binding affinity* sebesar -8,5 kkal/mol, sedangkan tamoksifen memiliki nilai sebesar -7,8 kkal/mol. Alfa-humulen memenuhi analisis aturan *Lipinski's Rule of Five*, dan toksisitasnya berada pada kelas V. Nilai RMSD dan RMSF alfa-humulen pada dinamika molekul menunjukkan ketidakstabilan, sedangkan energi potensial stabil, dan hasil MM-PBSA untuk *binding energy* alfa-humulen tidak terbentuk. Berdasarkan hasil di atas, dapat disimpulkan bahwa alfa-humulen tidak stabil terhadap reseptor estrogen- α sebagai antikanker payudara.

Kata Kunci: Daun salam, penambatan molekul, dinamika molekul, reseptor estrogen- α .

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL DAN DINAMIKA MOLEKUL SENYAWA PADA DAUN SALAM (*Syzygium polyanthum*) TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN- α SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Terselesainya penelitian dan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, terima kasih kepada yang terhormat:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu apt. Hariyanti, M.Si. selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si. selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan.
5. Pimpinan dan seluruh staf kesekretariatan yang telah membantu segala administrasi yang berkaitan dengan skripsi ini dan telah banyak membantu dalam penelitian.
6. Bapak Teguh Hartanto dan Ibu Nur Waliyah selaku orang tua penulis, serta adikku Mila atas doa-doa dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi.
7. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Penulis sangat menyadari bahwa dalam penulisan ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu, saran dan kritik pembaca sangat diharapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Januari 2020
Penulis

DAFTAR ISI

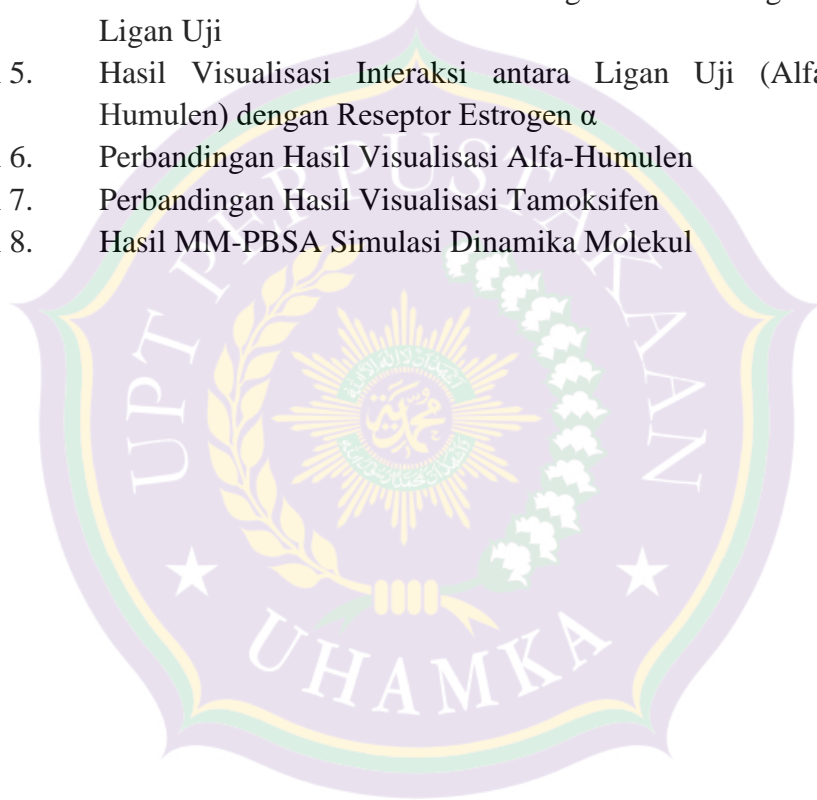
	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tanaman Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	4
2. Kanker Payudara	6
3. <i>Human Estrogen Alpha Receptor</i> (ER- α)	6
4. Penambatan Molekul	7
5. Jenis Ikatan Obat dan Reseptor	9
6. Analisis <i>Drug Scan</i>	11
7. Dinamika Molekul	12
8. Kerangka Berpikir	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	16
A. Tempat dan Waktu Penelitian	16
B. Alat dan Bahan Penelitian	16
C. Prosedur Penelitian	17
1. Preparasi Struktur Protein	17
2. Preparasi Struktur Ligan	17
3. Pembuatan File PDBQT	17
4. Pengaturan <i>Grid Box</i> dan File Konfigurasi	17
5. Validasi Metode dengan <i>Re-docking</i>	18
6. <i>Virtual Screening</i>	18
7. Analisis Hasil dan Visualisasi Penambatan Molekul	18
8. Analisis <i>Drug Scan</i>	19
9. Simulasi Dinamika Molekul	19

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	23
	A. Preparasi Struktur Protein dan Ligan	23
	B. Hasil Validasi Metode	21
	C. Hasil Penambatan Molekul	22
	D. Analisis Drug Scan	23
	1. Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	25
	2. Analisis Toksisitas	26
	E. Visualisasi Hasil Penambatan Molekul	26
	F. Hasil Dinamika Molekul	30
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	37
	A. Simpulan	37
	B. Saran	37
	DAFTAR PUSTAKA	38
	LAMPIRAN	42



DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Hasil Penambatan Molekul antara Ligan Pembanding dan Ligan Uji dengan Reseptor Estrogen α Menggunakan AutoDock Vina	23
Tabel 2.	Hasil Analisis Aturan Lipinski pada Ligan Pembanding dan Ligan Uji	24
Tabel 3.	Hasil Analisis Toksisitas pada Ligan Pembanding dan Ligan Uji	25
Tabel 4.	Hasil Visualisasi Interaksi antara Ligan Pembanding dan Ligan Uji	27
Tabel 5.	Hasil Visualisasi Interaksi antara Ligan Uji (Alfa-Humulen) dengan Reseptor Estrogen α	29
Tabel 6.	Perbandingan Hasil Visualisasi Alfa-Humulen	32
Tabel 7.	Perbandingan Hasil Visualisasi Tamoksifen	34
Tabel 8.	Hasil MM-PBSA Simulasi Dinamika Molekul	35



DAFTAR GAMBAR

		Hlm
Gambar 1.	Struktur Senyawa yang Terkandung pada Ekstrak N-Heksan, Etil Asetat, dan Metanol Daun Salam (<i>Syzygium polyanthum</i>)	5
Gambar 2.	Stuktur Tamoksifen	7
Gambar 3.	Perhitungan RMSD dan Visualisasi antara Ligan Asli dengan Ligan Hasil <i>Re-docking</i>	23
Gambar 4.	Visualisasi 2D Kontak Residu Tamoksifen dengan Reseptor Estrogen α	27
Gambar 5.	Visualisasi 2D Kontak Residu Alfa-Humulen dengan Reseptor Estrogen α	29
Gambar 6.	Grafik RMSD Hasil Dinamika Molekul	31
Gambar 7.	Grafik RMSF Hasil Dinamika Molekul	31
Gambar 8.	Grafik Energi Potensial Hasil Dinamika Molekul	32
Gambar 9.	Visualisasi Alfa Humulen dari Hasil Dinamika Molekul	33
Gambar 10.	Visualisasi Tamoksifen dari Hasil Dinamika	34

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Data 3ERT di Protein Data Bank	40
Lampiran 2. Visualisasi 3ERT yang Belum Dipreparasi	40
Lampiran 3. Hasil Preparasi Ligan OHT Menggunakan Discovery Studio	41
Lampiran 4. Hasil Preparasi Reseptor Estrogen α Menggunakan Discovery Studio	41
Lampiran 5. Grid Box	42
Lampiran 6. File Konfigurasi untuk Penambatan Molekul	42
Lampiran 7. Log Hasil <i>Re-docking</i> Ligan Asli (OHT)	42
Lampiran 8. Log Hasil Penambatan Molekul Tamoksifen	43
Lampiran 9. Log Hasil Penambatan Molekul Alfa-Humulen	44
Lampiran 10. Tabel Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	44
Lampiran 11. Gambar Prediksi Toksisitas Alfa-Humulen Menggunakan Prottox II	45
Lampiran 12. Gambar Prediksi Toksisitas Tamoksifen Menggunakan Prottox II	46
Lampiran 13. Grafik RMSD Alfa Humulen Menggunakan Grace	46
Lampiran 14. Grafik RMSD Tamoksifen Menggunakan Grace	47
Lampiran 15. Grafik RMSF Tamoksifen Menggunakan Grace	47
Lampiran 16. Grafik RMSF Alfa Humulen Menggunakan Grace	48
Lampiran 17. Grafik Energi Potensial Alfa Humulen Menggunakan Grace	48
Lampiran 18. Grafik Energi Potensial Tamoksifen Menggunakan Grace	48
Lampiran 19. Hasil MM-PBSA Tamoksifen	49
Lampiran 20. Hasil MM-PBSA Alfa-Humulen	49

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah suatu penyakit yang ditandai oleh hilangnya mekanisme kontrol normal yang mengatur kesintasan, proliferasi, dan diferensiasi sel (Katzung 2011). Menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2013, insiden kanker di dunia meningkat dari 12,7 juta kasus pada tahun 2008 menjadi 14,1 juta kasus di tahun 2012. Tidak hanya itu, angka kematian akibat kanker pun meningkat dari 7,6 juta orang pada tahun 2008 menjadi 8,2 juta pada tahun 2012.

Sekitar 60-80% pengidap kanker payudara merupakan tipe *Estrogen Hormone-Dependent* atau *Estrogen Receptor Alpha Positive* (ER α^+) (Payne *et al.* 2008). Peran reseptor estrogen- α terhadap kanker payudara yaitu peningkatan pengikatan estrogen pada reseptor estrogen- α dapat menstimulasi proliferasi dari sel payudara sehingga menyebabkan peningkatan pembelahan sel dan replikasi DNA yang memicu mutasi. Hal tersebut dapat mengganggu daur sel, apoptosis, dan perbaikan DNA sehingga terbentuk tumor. Dalam pengobatan kanker payudara, *selective estrogen receptor modulators* (SERMs) menggantikan peran estrogen dengan berikatan dengan reseptor estrogen- α , sehingga menghambat proliferasi sel payudara dan mencegah mutasi sel (Deroo dan Korach 2006). Salah satu obat golongan SERMs yang sering digunakan dalam pengobatan antikanker adalah tamoksifen. Namun, tamoksifen memiliki efek samping yang umum seperti *hot flush*, dan dapat menyebabkan *stroke*, tromboemboli, bahkan kanker endometrium (Ganiswara 2012).

Beberapa penelitian mulai diarahkan pada pengujian potensi bahan alam sebagai agen kemopreventif yang berpotensi sebagai agen pendamping kemoterapi, dengan tujuan untuk meningkatkan sensitifitas sel kanker serta mengurangi efek yang ditimbulkan agen kemoterapi (Miranti dkk. 2014). Salah satunya adalah daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight).

Hasil skrining fitokimia yang dilakukan Kusuma *et al.* (2011) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun salam mengandung tanin, flavonoid, glikosida, alkaloid, karbohidrat, steroid, dan triterpenoid. Menurut hasil

penelitian Rahim *et al.* (2018) menggunakan metode GC-MS, diketahui daun salam mengandung beberapa senyawa, yaitu linalul, azulen, nerolidol, kariofilen, hentriakontan, fitol, 2,3-dihidro-3,5-dihidroksi-6-metil-4H-piran-4-one, farnesol, neofitadien, alfa-humulen, beta-sitosterol, alfa-tokoferol, gamma-tokoferol, beta-tokoferol, oktanal, skualen, pirogalol, metal palmitat, asam palmitat, alfa-pinen. Triwardiani (2013) telah melakukan penelitian tentang studi ekstrak etanol 96%, n-heksan, dan etil asetat daun salam sebagai antikanker dengan metode *MTT assay*, menyatakan bahwa ekstrak n-heksan daun salam memiliki nilai IC_{50} sebesar 217,77 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel kanker MCF-7. Berdasarkan penelitian Sheeja *et al.* (2016), fitol yang dimurnikan dari *Gracilaria edulis* memiliki IC_{50} 125 $\mu\text{g/ml}$ terhadap sel kanker MCF-7. Selain fitol, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hadri *et al.* (2010), alfa-humulen memiliki aktivitas sitotoksik dengan IC_{50} sebesar 81,9 $\mu\text{g/ml}$.

Melihat potensi daun salam di atas, diperlukan pendekatan lebih lanjut untuk mengetahui apakah daun salam dapat dikembangkan menjadi kandidat obat baru anti kanker payudara. Salah satunya adalah menggunakan pendekatan secara *in silico*. Mekanisme interaksi antara reseptor estrogen- α dan senyawa-senyawa yang ada dalam daun salam dapat diteliti dengan menggunakan penambatan molekul dan molekuler dinamik. Menurut Mukesh dan Rakesh (2011), penambatan molekul membantu dalam mempelajari obat/ligan atau interaksi reseptor/protein dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok pada protein, mendapatkan geometri yang terbaik dari ligan-kompleks reseptor, dan menghitung energi interaksi ligan yang berbeda untuk merancang ligan yang lebih efektif. Dinamika molekul memberikan solusi untuk mereproduksi tingkah laku mikroskopis suatu makromolekul dengan sistem-sistem model yang sesuai dengan keadaan aslinya (Mughtaridi dkk. 2018).

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian Rahim *et al.* (2018), terdapat dua puluh senyawa yang teridentifikasi pada daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight). Penelitian ini akan dilakukan simulasi terhadap reseptor estrogen- α pada kedua puluh senyawa daun salam sebagai antikanker payudara secara *in silico* atau

berbasis komputasi menggunakan beberapa *software* dengan metode penambatan molekul dan dinamika molekul.

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk menguji efektifitas senyawa pada daun salam yang berinteraksi pada reseptor estrogen- α sebagai kandidat antikanker payudara.
2. Untuk menganalisis stabilitas hasil *docking* senyawa uji dengan simulasi dinamika molekul.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efektifitas antikanker pada senyawa daun salam dengan melihat interaksinya terhadap reseptor estrogen- α secara *in silico* menggunakan metode penambatan molekul dan dinamika molekul.



DAFTAR PUSTAKA

- Aborshan H, Akbarzadeh H, Parsafar A. 2010. Molecular Dynamics Simulation and MM-PBSA Calculations of Sickle Cell Hemoglobin in Dimer Form with Val, Trp, or Phe at the Lateral Contact. *Journal of Physical Organic Chemistry*. 23(9): 866–877.
- Abraham MJ, Teemu M, Roland S, Szilard P, Jeremy CS, Berk H, Erik L. 2015. GROMACS: High Performance Molecular Simulations through Multi-Level Parallelism from Laptops to Supercomputer. *SoftwareX*. 1(2): 19–25.
- Banerjee P, Andreas OE, Anna KS, Robert P. 2018. ProTox II: a Webserver for the Prediction of Toxicity of Chemicals. *Nucleic Acid Research*. 42(1): 257–263.
- Depkes RI. 2014. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. www.depkes.go.id/resouches/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2013.pdf. Diakses 17 Februari 2019.
- Dermawan D, Riyadi S, Deti D. 2019. Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 6(2): 65–76.
- Deroo BJ, Korach KS. 2006. Estrogen Receptors and Human Disease. *Journal of Clinical Investigation*. 116(3): 561–570.
- Djalil AD, Kartasasmita RE, Surantaatmaja SI, Tjahjono DH. 2012. Toxicity Prediction of Photosensitizer Bearing Carboxylic Acid Groups by ECOSAR and TOXTREE. *Journal of Pharmacology and Toxicology*. 7(5): 219–230.
- Ganiswara SG. 2012. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi V. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. Hlm. 686-701.
- Hadri A, Rio MAG, Sanz J, Coloma AG, Idaomar M, Ozonas BR, Reus MI. 2010. Cytotoxic Activity of α -Humulene and Transcaryophyllene from *Salvia officinalis* in Animal and Human Tumor Cells. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*. 76(3): 343–356.
- Huang B, Omoto Y, Iwase H, Yamashita H, Toyama T, Coombes RC, Gustafsson JA. 2013. Differential Expression of Estrogen Receptor α , β 1, and β 2 in Lobular and Ductal Breast Cancer. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 111(5): 1933–1938.
- Jiang Z, Guo J, Shen J, Jin M, Xie S, Wang L. 2012. The Role of Estrogen Receptor Alpha in Mediating Chemoresistance in Breast Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 31(42): 1–10.
- Katzung BG. 2011. *Basic and Clinical Pharmacology*. Edisi 12. San Fransisco: McGraw Hill Medical. Hlm. 949-976.
- Kusuma IW, Kuspradini H, Arung E, Aryani F, Min Y, Kim J, Kim Y. 2011.

- Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 4(1): 75–79.
- Lee K, Rhee S, Park K. 1999. Anticancer Activity of Phytol and Eicosatrienoic Acid Identified from Perilla Leaves. *Journal of Korean Social Food Science Nutrition*. 28(5): 1107–1112.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 1997. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews Experimental*. 23(1): 3–25.
- Manna A, Laksitorini MD, Hudiyanti D, Siahaan P. 2017. Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 20(1): 30–36.
- Miller BR, Dwight TM, Jason MS, Nadine H, Holger G, Adrian ER. 2012. MMPBSA.py: an Efficient Program for End-State Free Energy Calculations. *Journal of Chemistry Theory Computation*. 8(9): 3312–3321.
- Miranti, Yeni LF, Nurdini A. 2014. Uji Potensi Anti Kanker Ekstrak Biji Pinang Merah dan Implementasinya dalam Pembelajaran Mitosis. *Jurnal Pendidikan dan Pembelajaran*. 3(11): 1–20.
- Morris MG, Goodsell DD, Halliday RS, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Olson AJ. 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 16(1): 2785–2791.
- Muchtaridi, Yanuar A, Megantara S, Purnomo H. 2018. *Kimia Medisinal: Dasar-Dasar Dalam Perancangan Obat*. Jakarta: Prenamedia Group. Hlm. 173-176.
- Mukesh B, Rakesh K. 2011. Molecular Docking: a Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*. 2(6): 1746–1751.
- Nadal-Serrano M, Sastre-Serra J, Pons DG, Miro A M, Oliver J, Roca P. 2012. The ERalpha/ERbeta Ratio Determines Oxidative Stress in Breast Cancer Cell Lines in Response to 17 Beta-Estradiol. *Journal of Cell Biochem*. 113(10): 3178–3185.
- National Institutes of Health. PubChem. www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Diakses 21 Maret 2019.
- Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. 2008. Predictive Markers in Breast Cancer – the Present. *Histopathology*. 52(1): 82–90.
- Pebriana RB, Romadhon AF, Yuniarto A, Rokhman MR, Fitriyah NQ, Jenie RI, Meiyanto E. 2012. Docking Kurkumin dan Senyawa Analognya pada Reseptor Progesteron: Studi Interaksinya sebagai Selective Progesterone

- Receptor Modulators (SPRMs). *Pharmacon*. 13(2): 55–60.
- Priyanto. 2010. *Toksikologi*. Depok: Leskonfi. Hlm. 43-54.
- Putri N. 2009. *Deteksi Dini Kanker Payudara*. Yogyakarta: Aura Medika. Hlm. 37-40.
- Rahim ENAA, Ismail A, Omar MN, Rahmat UN, Ahmad WANW. 2018. GC-MS Analysis of Phytochemical Compounds in *Syzygium polyanthum* Leaves Extracted using Ultrasound-Assisted Method. *Pharmacognosy Journal*. 10(1): 110–119.
- Roux B, Schulten K. 2004. Computational Studies of Membrane Channels. *Structure*. 12(1): 1343–1351.
- Sheeja L, Lakshmi D, Bharadwaj S, Parveen KS. 2016. Anticancer Activity of Phytol Purified from *Gracilaria edulis* Against Human Breast cancer cell line (MCF-7). *International Journal Current Science*. 19(4): 36–46.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press.
- Suryaningsi EK., Sukaca BE. 2009. *Gejala-Gejala Kanker Payudara*. Yogyakarta: Paradigma Indonesia. Hlm. 155-160.
- Tjitrosoepomo G. 2005. *Morfologi Tumbuhan*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. 239-240.
- Triwardiani R. 2013. Studi Ekstrak Etanol 96%, Etil Asetat, dan N-Heksan Daun Salam (*Eugenia polyantha* Wight.) Terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7). *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
- Trott O, Olson AJ. 2011. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 31(2): 455–461.
- Utami P, Tim Lentera. 2005. *Tanaman Obat untuk Mengatasi Rematik dan Asam Urat*. Jakarta: Agromedia Pustaka. Hlm.57-58.
- Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR. 2002. Molecular Properties that Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 45(1): 2615–2623.
- Wang C, Greene D, Xiao L, Qi R, Luo R. 2018. Recent Developments and Applications of the MMPBSA Method. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 4(87): 1–18.
- World Health Organization. 2013. Latest World Cancer Statistic. www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf. Diakses 17 Februari 2019.