



Potensi Senyawa Alam sebagai Agen Antikanker Payudara: Tinjauan Terintegrasi *In Silico* dan *In Vitro*

Saeful Amin

Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

Ai Nuraisah*

Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

Alamat: Jl. Letjen Mashudi No. 20 Kahuripan, Tawang, Kota Tasikmalaya, Jawa Barat 46115

*Korespondensi penulis: ainuraisyah063@gmail.com

Abstract. Breast cancer remains one of the leading causes of death among women worldwide, while conventional therapies such as chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, and targeted therapy still face major limitations including toxicity, resistance, and high treatment costs. Natural compounds are increasingly explored as complementary options due to their bioactive metabolites with potential anticancer effects. This review aims to evaluate experimental *in vitro* and computational *in silico* evidence regarding the anticancer activity of natural products against breast cancer. Literature searches were conducted using PubMed, Google Scholar, and ResearchGate, and ten articles were selected based on inclusion criteria covering studies published within the last ten years that applied *in vitro* assays on breast cancer cell lines or *in silico* docking against breast cancer molecular targets. The analysis revealed that extracts from plants such as *Annona muricata*, *Solanum torvum*, *Merremia mammosa*, and *Mangifera mangostana* decreased viability of MCF-7 and T47D cells and induced apoptosis. Meanwhile, *in silico* studies demonstrated that flavonoids, xanthenes, and alkaloids from various plants exhibited competitive binding energies to HER-2, ER- α , PR, and STAT3, along with favorable pharmacokinetic profiles. These findings suggest that natural compounds hold significant promise as complementary breast cancer therapies, although further validation through *in vivo* and clinical studies remains essential.

Keywords: Bioactive metabolites, Breast cancer, *In silico*, *In vitro*, Natural compounds.

Abstrak. Kanker payudara menjadi salah satu penyebab utama kematian di kalangan perempuan secara global, sementara terapi tradisional seperti kemoterapi, radioterapi, terapi hormon, dan terapi berbasis target menghadapi masalah terkait toksisitas, resistensi, serta biaya tinggi. Senyawa alami banyak dieksplorasi sebagai pilihan alternatif karena mengandung metabolit bioaktif yang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker. Penelitian ini bertujuan meninjau bukti eksperimen *in vitro* dan pendekatan komputasional *in silico* mengenai efek antikanker senyawa alami terhadap kanker payudara. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data seperti PubMed, Google Scholar, dan ResearchGate, menghasilkan sepuluh artikel sesuai kriteria inklusi, yaitu penelitian dekade terakhir yang melakukan uji *in vitro* pada sel kanker payudara atau docking *in silico* terhadap target kanker. Hasil analisis menunjukkan beberapa jenis tanaman, termasuk *Annona muricata*, *Solanum torvum*, *Merremia mammosa*, dan *Mangifera mangostana*, terbukti menurunkan viabilitas sel MCF-7 dan T47D serta mendorong apoptosis. Penelitian *in silico* mengungkap flavonoid, xanton, dan alkaloid dari berbagai tanaman memiliki daya ikat kompetitif terhadap HER-2, ER- α , PR, dan STAT3, serta menunjukkan profil farmakokinetik menguntungkan. Temuan ini menegaskan senyawa alami berpotensi dikembangkan sebagai terapi pelengkap kanker payudara, meskipun penelitian lanjut berbasis *in vivo* dan uji klinis masih diperlukan untuk memastikan validitasnya.

Kata kunci: *In silico*, *In vitro*, Kanker payudara, Metabolit sekunder, Senyawa alam.

LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak didiagnosis pada perempuan secara global. Berdasarkan laporan terbaru dari WHO bersama lembaga penelitian internasional seperti IARC dan GLOBOCAN (2022-2023), kanker payudara menempati posisi kedua dengan insidensi tertinggi di seluruh dunia setelah kanker paru. Pada tahun 2020, tercatat sekitar 2,3 juta kasus baru kanker payudara dengan 685.000 kematian yang terkait (International Agency for Research on Cancer, 2020; Kementerian Kesehatan RI, 2020). Sementara itu, di tahun 2022, total kasus kanker secara global mencapai 20 juta, dimana kanker payudara menyumbang sekitar 11,6% atau setara dengan 2,09 juta kasus, serta menyebabkan sekitar 626.679 kematian. Data ini menunjukkan bahwa kanker payudara tetap menjadi tipe kanker yang paling umum dihadapi wanita di seluruh dunia. (Bray *et al.*, 2024). Insidensi kanker payudara memperlihatkan perbedaan yang signifikan berdasarkan lokasi, di mana sejumlah wilayah di Asia dan Afrika melaporkan tingkat insidensi di bawah 40 per 100.000 wanita, sementara Australia, Selandia Baru, Amerika Utara, dan sebagian Eropa melaporkan lebih dari 80 kasus per 100.000 wanita. Perbedaan ini dipengaruhi oleh variasi dalam faktor risiko di antara populasi, usia, serta tingkat skrining dini yang dilakukan (Arnold *et al.*, 2022).

Sementara itu di Indonesia, kanker payudara menjadi tipe kanker yang paling umum serta menjadi penyebab utama kematian akibat kanker. Menurut data GLOBOCAN tahun 2020, tercatat sekitar 68.858 kasus baru kanker payudara yang menyumbang sekitar 16,6% dari total 396.914 kasus kanker baru yang ada di Indonesia. Pada waktu yang sama, lebih dari 22 ribu jiwa jumlah kematian akibat penyakit ini dilaporkan (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Di tingkat sub-nasional atau per wilayah, penelitian dan survei menunjukkan adanya ketidaksetaraan yang mencolok. Beberapa analisis nasional menemukan bahwa provinsi Yogyakarta adalah salah satu daerah dengan skor prevalensi atau insidensi kanker payudara yang tertinggi, sedangkan provinsi lain menunjukkan angka yang lebih rendah. Perbedaan ini berkaitan dengan faktor demografi, akses terhadap layanan, dan pola skrining yang diterapkan (Nindrea *et al.*, 2023).

Tingginya angka kejadian kanker payudara menggambarkan beban yang signifikan dari kanker payudara di Indonesia dan secara global, serta kebutuhan yang mendesak akan pendekatan intervensi yang efektif. Walaupun terapi konvensional seperti kemoterapi terbukti efektif, seringkali menimbulkan efek samping yang parah bagi pasien. Selain itu, sifat non-selektif dari kemoterapi menyebabkan serangan tidak hanya pada sel kanker, tetapi juga pada sel sehat yang memiliki laju pembelahan cepat. Hal ini berakibat pasien sering mengalami efek samping seperti kerontokan rambut, kerusakan ginjal, kerusakan hati, dan gangguan hematologis pada sistem peredaran darah (Kustanto *et al.*, 2023; Widiyastuti *et al.*, 2019). Di sisi lain, terapi hormonal seperti tamoxifen atau inhibitor aromatase, hanya berefek pada pasien yang memiliki ekspresi reseptor estrogen atau progesteron tertentu. Malangnya, resistensi sering kali timbul dalam jangka panjang yang mengurangi efektivitas pengobatan tersebut (Dinata *et al.*, 2025). Terapi target seperti trastuzumab yang diperuntukkan bagi pasien HER2-positif memang meningkatkan peluang keberhasilan terapi, namun tingginya biaya serta risiko kardi toksisitas membatasi penggunaannya di banyak negara berkembang, termasuk Indonesia (Pratama *et al.*, 2022). Oleh karena itu, terdapat ketertarikan besar terhadap senyawa alami sebagai alternatif agen antikanker yang lebih aman.

Berbagai senyawa alami dari sejumlah tumbuhan telah diketahui mengandung metabolit sekunder dengan aktivitas antikanker. Salah satunya adalah daun sirsak (*Annona muricata*) yang kaya akan asetogenin, alkaloid, tanin, dan flavonoid yang diduga memiliki sifat antikanker (Pertiwi *et al.*, 2020). Tanaman alami lainnya seperti *Mangifera mangostana* (kulit manggis), *Nerium oleander*, dan *Ageratum conyzoides* juga kaya akan xanton, alkaloid, dan flavonoid yang turut berkontribusi terhadap efek antikanker (Amin *et al.*, 2023; Komarudin *et al.*, 2021). Lebih lanjut, penelitian terkini menunjukkan potensi daun belimbing wuluh (*Averrhoa bilimbi L.*) sebagai agen sitotoksik terhadap sel kanker payudara. Penelitian *in silico* melalui *molecular docking* berhasil mengidentifikasi lima senyawa utama yaitu squalene, 19-hydroxycinnzeylanol-19-glucoside, dehydrophytosphingosine, phytosphingosine, dan 2-amino-1-hydroxyoctadec-4-en-3-one—yang menunjukkan kecenderungan pengikatan tinggi pada target molekuler kanker payudara serta memiliki profil farmakokinetik yang baik tanpa indikasi toksisitas (Amin, Zidane, *et al.*, 2024). Penemuan ini semakin memperkuat bahwa penelusuran metabolit sekunder dari tanaman tropis berpotensi menghasilkan kandidat obat baru yang bisa melengkapi atau menggantikan terapi konvensional.

Untuk mempercepat pencarian kandidat obat tersebut, pendekatan kimia medisinal berbasis *in silico* kini semakin populer, berfungsi sebagai langkah awal karena mampu menyaring beragam senyawa dengan lebih cepat dan biaya yang lebih rendah dibandingkan uji laboratorium atau pengujian *in vitro*. Penelitian *in vitro* biasanya melibatkan uji sitotoksitas MTT pada lini sel kanker payudara tertentu (misalnya MCF-7, T47D) dengan variasi berbagai konsentrasi ekstrak atau kombinasi. Beberapa kajian juga meneliti ekspresi molekuler, contohnya seperti protein anti-apoptosis Bcl-2. Di sisi lain, pendekatan *in silico* mencakup proses docking molekuler senyawa fitokimia ke reseptor kunci kanker payudara (seperti HER-2, ER- α , PR, STAT-3) menggunakan perangkat lunak PLANTS, AutoDock, atau AmberTools. Studi docking molekuler dapat meramalkan interaksi antara senyawa aktif dan protein target kanker (misalnya HER-2, STAT-3, atau reseptor hormon). Meskipun demikian, validasi aktivitas biologis masih diperlukan melalui pengujian sitotoksik *in vitro* (Rastini *et al.*, 2022). Kombinasi kedua metode ini memungkinkan penilaian terhadap afinitas ikatan (*binding energy*) dan potensi senyawa sebagai kandidat antikanker pada tahap awal. Kajian ini menggabungkan hasil dari sepuluh penelitian terbaru yang mengeksplorasi potensi senyawa alami sebagai agen antikanker payudara menggunakan metodologi *in silico* dan *in vitro*. Tujuan utamanya adalah membandingkan metodologi, hasil aktivitas antikanker (misalnya IC₅₀, energi ikat), serta keunggulan dan keterbatasan setiap penelitian dalam konteks pengembangan obat yang baru (Gülüm *et al.*, 2025).

METODE PENELITIAN

Kajian ini merupakan tinjauan pustaka yang mengumpulkan hasil studi eksperimental dan komputasional terkait senyawa alam yang berpotensi menjadi agen antikanker payudara. Artikel dikumpulkan melalui pencarian literatur di Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate dengan kata kunci: “breast cancer”, “natural compounds”, “phytochemicals”, “in vitro”, “in silico”, “molecular docking”, dan “MCF-7/T47D cell lines”. Kriteria inklusi meliputi publikasi ilmiah dalam 10 tahun terakhir yang menguji ekstrak atau senyawa metabolit tumbuhan terhadap garis sel kanker payudara (misal MCF-7, T47D) secara *in vitro* maupun studi *in silico* docking dengan target kanker payudara. Pencarian awal menghasilkan 78 artikel dari Google Scholar, 28 artikel dari PubMed, dan 16 artikel dari ResearchGate. Setelah dilakukan penyaringan judul dan abstrak sesuai kriteria inklusi-eksklusi, diperoleh 25 artikel yang relevan. Kemudian dilakukan

penyaringan lanjutan berdasarkan tahun publikasi (10 tahun terakhir) sesuai kriteria inklusi, sehingga tersisa 15 artikel. Tahap telaah penuh (*full-text reading*) kemudian menghasilkan 10 artikel akhir yang dianalisis secara mendalam pada kajian ini. Pendekatan *in vitro* umumnya dilakukan melalui uji sitotoksitas MTT untuk menilai viabilitas sel, serta analisis ekspresi gen apoptosis (misalnya Bcl-2, caspase-3) menggunakan RT-PCR atau immunoassay. Sementara itu, pendekatan *in silico* melibatkan *molecular docking* dan penyaringan farmakokinetik (misalnya Ro5 Lipinski dan analisis ADMET) untuk memprediksi afinitas ikatan, toksisitas, dan potensi kemanjuran senyawa (Lienggonegoro & Kharirie, 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Melalui penelusuran literatur pada basis data ilmiah bereputasi internasional seperti PubMed, ResearchGate dan Google Scholar, diperoleh sejumlah penelitian yang berkaitan dengan pemanfaatan senyawa alam sebagai agen antikanker payudara. Setelah dilakukan seleksi sesuai kriteria inklusi, terkumpul sepuluh artikel ilmiah yang layak dianalisis lebih mendalam. Kumpulan artikel tersebut mencakup penelitian terbaru dalam sepuluh tahun terakhir, serta temuan dari periode sebelumnya yang dinilai masih relevan dengan topik kajian. Dengan terkumpulnya sepuluh sumber tersebut, kajian ini memperoleh dasar teoritis dan empiris yang lebih kuat dalam menyoroti potensi senyawa alam sebagai agen antikanker payudara, sehingga mampu memberikan gambaran komprehensif mengenai mekanisme kerja, efektivitas, serta prospek pengembangan senyawa bioaktif dari tanaman sebagai kandidat terapi alternatif maupun pendukung pengobatan konvensional. Ringkasan karakteristik utama dari kesepuluh artikel tersebut, meliputi sel target, senyawa atau tanaman yang digunakan, metode penelitian, dan hasil utama, disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Studi Potensi Senyawa Alam sebagai Agen Antikanker Payudara

Penulis	Sel Target	Tanaman/ Senyawa Alam	Metode	Hasil
(Widiyastuti <i>et al.</i> , 2019)	MCF-7	Kombinasi ekstrak <i>Annona muricata</i> (sirsak), <i>Solanum torvum</i> (takokak) dan <i>Merremia mammosa</i> (bidara upas)	<i>In vitro</i> (MTT); pengujian ekstrak tunggal dan formula herbal; imunositokimia (Bcl-2)	Formula jamu (daun sirsak, buah takokak, umbi bidara 1:1:1) menurunkan viabilitas MCF-7 paling kuat ($IC_{50} \approx 48 \mu\text{g/mL}$), dibanding ekstrak tunggal. Formula ini juga menurunkan ekspresi Bcl-2, menunjukkan peningkatan apoptosis, sehingga potensial dikembangkan sebagai antikanker
(Pertiwi <i>et al.</i> , 2020)	T47D	Daun sirsak (<i>Annona</i>	<i>In vitro</i> (MTT)	Ekstrak etanol daun sirsak menurunkan viabilitas T47D

		<i>muricata</i> Lin.)	pada berbagai konsentras i dan waktu inkubasi	secara bermakna seiring kenaikan konsentrasi. IC ₅₀ sel (72 jam) adalah 94,26 µg/mL; pada 24 jam IC ₅₀ = 569,8 µg/mL, pada 48 jam = 431,6 µg/mL. Maka ekstrak daun sirsak efektif menghambat pertumbuhan sel T47D, dengan potensi antikanker (IC ₅₀) rendah.
(Lukman <i>et al.</i> , 2024)	MCF-7	Daun sirsak (<i>Annona muricata</i> Linn.) dengan kombinasi doksorubisin	<i>In vitro</i> (MTT); ekstrak daun sirsak dan dokso rubisin kombinasi	Ekstrak daun sirsak (IC ₅₀ ≈ 58,75 µg/mL) dan doksorubisin (IC ₅₀ ≈ 2,76 µg/mL) masing-masing menunjukkan efek antikanker. Kombinasi keduanya menghasilkan indeks sinergi 0,8–1,0 (efek sinergis sedang) terhadap viabilitas MCF-7.
(Nurcahyani <i>et al.</i> , 2025)	T47D	Batang <i>Etlingera alba</i> (Blume) A. D. Poulsen	<i>In vitro</i> (RT-PCR, uji ekspresi gen Caspase- 3)	Pada konsentrasi 50 ppm, ekstrak mampu menurunkan ekspresi gen sebesar 1,677 kali, pada konsentrasi 100 ppm penurunan mencapai 1,859 kali, sedangkan pada konsentrasi 200 ppm penurunan terjadi sebesar 1,601 kali. Dengan demikian, hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol batang <i>E. alba</i>

				dapat menekan ekspresi gen Caspase-3 pada sel kanker payudara T47D, dengan efektivitas paling optimal ditunjukkan pada konsentrasi 100 ppm, yaitu sebesar 1,859 kali dibandingkan kontrol DMSO 2%.
(Amin, Abidin, et al., 2024)	Reseptor estrogen (5W9C), progesteron (1ZUC)	Babandotan (<i>Ageratum conyzoides</i> L.)	<i>In silico</i> (docking); 33 senyawa <i>Ageratum conyzoides</i> (babandotan) pada reseptor estrogen dan progesteron	Dari 33 senyawa diuji, kaempferol menunjukkan energi ikat terendah pada reseptor progesteron (1ZUC), sedangkan stigmasterol paling rendah pada reseptor estrogen (5W9C) dibanding ligan natural dan siklofosfamid sebagai kontrol. Simulasi molekul dinamik 100 ns menegaskan stabilitas interaksi senyawa tersebut. Maka senyawa kaempferol dan stigmasterol dari tanaman babandotan memiliki afinitas ikat tinggi pada reseptor estrogen/progesteron, menunjukkan potensi sebagai obat antikanker payudara

(Amin <i>et al.</i> , 2023)	Reseptor 1QKM, 1X7J, 6QGG	Kulit buah manggis (<i>Garcinia mangostana</i> L.)	<i>In silico</i> (docking dengan PLANTS, Amber Tools)	Dari 31 xanton kulit manggis yang diuji, tiga teratas adalah Toxyloxanthone A, 8-Deoxygartanin, Demethylcalabaxanthone. Ketiganya menunjukkan afinitas ikat terbaik terhadap reseptor 1X7J (energi ikat sangat rendah) namun tidak lebih kuat dari ligan asli pada reseptor 1QKM atau 6QGG. Artinya, mangosteen berpotensi memperbaiki aktivitas antikanker spesifik (terhadap 1X7J), tetapi masih memerlukan studi lanjutan sebelum diklaim sebagai antikanker payudara umum.
(Rastini <i>et al.</i> , 2022)	<i>In silico</i> (molekular docking)	Kuersetin (flavonoid)	<i>In silico</i> (molekular docking)	Kuersetin (flavonoid) berikatan dengan HER2 (target onkogen) dengan energi ikat -8,24 kkal/mol (ligan native -10,45 kkal/mol). Nilai ini menunjukkan kuersetin mampu berikatan kuat (meski sedikit lebih lemah dari ligan asli). Maka kuersetin berpotensi sebagai kandidat antikanker

				payudara karena mampu menghambat over-ekspresi protein HER2 secara <i>in silico</i> .
(Komarudin <i>et al.</i> , 2021)	Reseptor STAT3	Daun Bunga Mentega (<i>Nerium oleander</i>)	<i>In silico</i> (docking dan ADMET)	Uji docking dan ADMET menunjukkan oleandrin (<i>Nerium oleander</i>) memiliki energi ikat -7,22 kkal/mol terhadap STAT3 (konstanta inhibisi 5,07 μ M) serta profil farmakokinetik baik (absorpsi HIA 94,3%, Caco-2 25,49 nm/s). Oleandrin diprediksi tidak mutagenik namun potensial karsinogenik. Studi <i>in vitro</i> lain melaporkan oleandrin menghambat proliferasi sel tumor dan merangsang apoptosis.
(Dinata <i>et al.</i> , 2025)	Reseptor estrogen alfa (ER- α)	103 Turunan flavonoid	<i>In silico</i> (molecular docking dan dinamika molekul)	Senyawa scutellarein, baicalein, formononetin, biochanin A, dan lainnya memiliki nilai K_i lebih baik dibanding ligan alami. Namun, stabilitas interaksi lebih rendah dari tamoxifen. Tetap menunjukkan potensi sebagai antagonis ER- α antikanker payudara.

(Pratama et al., 2022)	HER-2 (PDB 3PP0)	Minyak atsiri bunga (<i>Michelia alba</i>)	<i>In silico</i> ; Molecular docking MCULE, AutoDock Vina	α -terpineol (-6,6 kkal/mol), geraniol (-6,5), β -pinen (-6,3), dan limonen (-6,2) menunjukkan skor docking lebih baik daripada kontrol kuersetin (-5,3). Semua senyawa sesuai aturan Lipinski & Veber, dengan profil ADMET baik, sehingga berpotensi sebagai kandidat HER-2 inhibitor.
------------------------	------------------	--	---	--

Berdasarkan rangkuman pada tabel, dapat diamati bahwa sebagian besar penelitian *in vitro* menggunakan garis sel MCF-7 dan T47D sebagai model kanker payudara. Uji sitotoksitas MTT menjadi metode yang paling sering dipakai untuk menilai pengaruh ekstrak maupun senyawa metabolit terhadap viabilitas sel, disertai beberapa studi yang melengkapi dengan analisis ekspresi gen apoptosis. Sementara itu, kajian *in silico* umumnya memanfaatkan pendekatan *molecular docking* untuk mengevaluasi interaksi senyawa dengan reseptor kanker, terutama HER-2, ER- α , PR, dan STAT3. Jenis tanaman yang diuji cukup beragam, meliputi sirsak, manggis, oleander, belimbing wuluh, hingga spesies dari genus *Etlingera*, yang kesemuanya mengandung metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, xanton, maupun terpenoid. Secara umum, tabel tersebut memberikan gambaran awal mengenai kecenderungan metode, target molekuler, serta variasi senyawa alam yang telah diteliti sebagai kandidat antikanker payudara.

Pendekatan *in vitro*

Uji sitotoksitas berbasis kultur sel merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi potensi antikanker senyawa alam terhadap sel kanker payudara. Hasil yang dilaporkan menunjukkan konsistensi bahwa berbagai ekstrak tumbuhan mampu menurunkan viabilitas sel MCF-7 maupun T47D secara bermakna. Misalnya, kombinasi ekstrak daun sirsak (*Annona muricata*), buah takokak (*Solanum torvum*), dan umbi bidara upas (*Merremia mammosa*) dilaporkan memiliki efek penghambatan yang lebih kuat terhadap sel MCF-7 ($IC_{50} \approx 48 \mu\text{g/mL}$) dibandingkan ekstrak tunggal, sekaligus menurunkan ekspresi protein anti-apoptosis Bcl-2 yang berperan dalam resistensi sel kanker terhadap kematian terprogram (Widiyastuti et al., 2019). Hal ini menegaskan bahwa pendekatan formulasi poliekstrak berpotensi lebih efektif karena menggabungkan mekanisme kerja dari berbagai metabolit sekunder.

Hasil serupa ditunjukkan oleh Pertiwi et al., (2020), yang melaporkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak menurunkan viabilitas sel T47D secara konsentrasi- dan waktu-bergantung. Nilai IC_{50} yang diperoleh bervariasi, yakni 569,8 $\mu\text{g/mL}$ (24 jam), 431,6 $\mu\text{g/mL}$ (48 jam), dan 94,26 $\mu\text{g/mL}$ (72 jam), yang mengindikasikan adanya peningkatan potensi sitotoksik seiring bertambahnya waktu inkubasi. Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun aktivitas antikanker ekstrak sirsak cukup menjanjikan, efektivitasnya relatif sedang jika dibandingkan dengan senyawa murni yang biasa digunakan dalam kemoterapi. Studi lain oleh Lukman et al., (2024) menyoroti potensi sinergisme antara ekstrak daun sirsak dengan doxorubicin terhadap sel MCF-7. Kombinasi keduanya menghasilkan nilai indeks kombinasi (CI) sebesar 0,8–1,0, yang dikategorikan sebagai sinergi sedang, serta menurunkan IC_{50} doxorubicin dari 2,76 $\mu\text{g/mL}$ menjadi lebih rendah. Hasil

ini menegaskan bahwa ekstrak tumbuhan tertentu dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi konvensional sekaligus memungkinkan penggunaan dosis lebih rendah, sehingga berpotensi mengurangi toksisitas obat. Temuan ini penting karena menempatkan ekstrak tumbuhan tidak hanya sebagai kandidat tunggal, tetapi juga sebagai adjuvan dalam regimen kombinasi (Adrianta *et al.*, 2017).

Dari sisi mekanisme molekuler, beberapa penelitian menambahkan analisis ekspresi gen apoptosis untuk memperkuat bukti sitotoksitas. Penurunan ekspresi Bcl-2 dan peningkatan caspase-3 menunjukkan bahwa induksi apoptosis merupakan jalur utama efek antikanker dari berbagai ekstrak tumbuhan (Nurchayani *et al.*, 2025; Widiyastuti *et al.*, 2019). Hal ini memperkuat argumentasi bahwa aktivitas sitotoksik bukan hanya akibat kerusakan sel nonspesifik, melainkan melibatkan pengaturan jalur molekuler yang relevan dengan patogenesis kanker payudara.

Pendekatan *in silico*

Pendekatan komputasi *in silico* semakin banyak digunakan dalam tahap awal penemuan obat antikanker karena mampu menyaring ribuan senyawa secara cepat dengan biaya relatif rendah. Studi docking molekuler pada kanker payudara umumnya menargetkan reseptor estrogen (ER- α , PR), HER-2, dan transkripsi faktor onkogenik seperti STAT3. Analisis ini memungkinkan peneliti memprediksi energi ikat ligan–reseptor, kestabilan ikatan, dan interaksi residu asam amino yang relevan dengan mekanisme molekuler kanker payudara.

Penelitian oleh Amin, Abidin, *et al.*, (2024) melaporkan bahwa senyawa kaempferol dan stigmasterol dari *Ageratum conyzoides* memiliki energi ikat rendah terhadap reseptor estrogen dan progesteron, menandakan potensi aktivitas antagonis terhadap jalur hormonal kanker payudara. Temuan ini sejalan dengan penelitian Amin *et al.*, (2023), yang menemukan bahwa xanton seperti α -mangostin dan garcinone dari kulit buah *Garcinia mangostana* memiliki afinitas pengikatan kuat terhadap HER-2, bahkan lebih stabil dibanding ligan standar.

Selain itu, Komarudin *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa senyawa dari *Nerium oleander* berpotensi menghambat jalur STAT3, dengan energi ikat sekitar $-7,22$ kkal/mol, yang relevan karena STAT3 berperan dalam proliferasi dan resistensi apoptosis. Pratama *et al.*, (2022) meneliti minyak atsiri bunga *Michelia alba* dan melaporkan afinitas pengikatan kuat terhadap HER-2, menandakan potensi penggunaan senyawa volatil sebagai kandidat antikanker. Hasil Rastini *et al.*, (2022) memperkuat temuan tersebut dengan melaporkan kuersetin sebagai ligan yang stabil pada HER-2.

Studi lebih baru mencoba memperluas cakupan dengan menguji ratusan turunan flavonoid untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif. Dinata *et al.*, (2025) mengevaluasi 103 turunan flavonoid terhadap reseptor ER- α . Studi tersebut menemukan beberapa turunan flavonoid dengan energi ikat lebih rendah dibanding ligan standar, sekaligus memenuhi aturan Lipinski dan memiliki profil ADMET yang baik. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* mampu mengidentifikasi kandidat molekul paling menjanjikan di antara ratusan senyawa potensial dengan efisiensi tinggi.

Analisis Kritis

Pendekatan *in vitro* memberikan keunggulan karena mampu menilai langsung efek biologis ekstrak atau senyawa terhadap sel kanker payudara. Uji sitotoksitas seperti MTT secara konsisten menunjukkan bahwa berbagai ekstrak tumbuhan, misalnya daun sirsak, takokak, dan bidara upas dapat menurunkan viabilitas sel MCF-7 maupun T47D serta menginduksi apoptosis melalui penurunan Bcl-2 dan peningkatan caspase-3 (Nurchayani *et al.*, 2025; Pertiwi *et al.*, 2020; Widiyastuti *et al.*, 2019). Meskipun demikian, variabilitas hasil IC₅₀ akibat perbedaan metode, lama inkubasi, dan sifat ekstrak menandakan bahwa data *in vitro* memiliki keterbatasan dalam merepresentasikan kompleksitas kanker pada manusia. Selain itu, penggunaan ekstrak kasar menyulitkan identifikasi senyawa aktif yang dominan sehingga isolasi molekul murni masih diperlukan.

Untuk melengkapi keterbatasan tersebut, pendekatan komputasi *in silico* hadir sebagai strategi awal yang mampu memprediksi afinitas ikatan senyawa dengan target molekuler kanker secara lebih spesifik. Studi docking terhadap reseptor HER-2, ER- α , PR, dan STAT3 menunjukkan bahwa metabolit sekunder dari berbagai tanaman tropis seperti kaempferol dari *Ageratum conyzoides*, xanton dari kulit manggis, serta squalene dan phytosphingosine dari daun belimbing wuluh memiliki energi ikat yang kompetitif bahkan dibandingkan ligan standar (Amin *et al.*, 2023; Amin, Abidin, *et al.*, 2024). Namun demikian, nilai energi ikat yang rendah tidak selalu berbanding lurus dengan aktivitas biologis nyata, karena faktor bioavailabilitas, metabolisme, dan interaksi mikroenvironment tumor tidak dapat dimodelkan sepenuhnya melalui simulasi.

Dengan demikian, baik *in vitro* maupun *in silico* memiliki peran saling melengkapi: *in vitro* memberikan bukti empiris efek sitotoksik, sementara *in silico* memungkinkan prediksi target molekuler yang lebih spesifik sekaligus menyaring kandidat senyawa yang paling menjanjikan. Sinergi keduanya penting untuk memperkuat validasi ilmiah sebelum penelitian dilanjutkan ke tahap *in vivo* maupun uji klinik.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kajian ini menunjukkan bahwa senyawa alam memiliki prospek menjanjikan sebagai agen antikanker payudara, di mana studi *in vitro* membuktikan efek sitotoksik dan induksi apoptosis pada sel MCF-7 maupun T47D, sementara studi *in silico* mengungkap afinitas ikatan kuat senyawa flavonoid, xanton, dan alkaloid terhadap target molekuler penting seperti HER-2, ER- α , PR, dan STAT3. Meskipun demikian, keterbatasan berupa variabilitas hasil uji *in vitro* dan sifat prediktif dari *in silico* menegaskan perlunya validasi lebih lanjut. Integrasi kedua pendekatan ini berpotensi mempercepat proses penemuan obat, namun penelitian lanjutan melalui uji *in vivo* dan klinis sangat dibutuhkan agar kandidat senyawa alam dapat benar-benar diterapkan sebagai terapi komplementer maupun alternatif pada kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Adrianta, K. A., Udayani, N. N. W., & Meriyani, H. (2017). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*) Dengan Metode DPPH (1,1- Diphenyl-2-Picrylhidrazyl). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 3(1), 29–33. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v3i1.1047>
- Amin, S., Abidin, A. T., & Fathurohman, M. (2024). Prediksi In Silico Aktivitas Antikanker Payudara dari Metabolit Sekunder Tanaman Babandotan (*Ageratum conyzoides* L .). *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 4, 267–282.
- Amin, S., Aryanti, R., & Aprilia, A. Y. (2023). Studi In Silico Senyawa yang Terkandung dalam Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Sebagai Antikanker Payudara. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 3, 276–286. <https://zlab.umassmei>
- Amin, S., Zidane, M. F. M., & Mochamad, F. (2024). Studi Komputasi Potensi Anti-Kanker Payudara dari Senyawa Bioaktif Daun Belimbing Wuluh. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian*, 4, 317–331.
- Arnold, M., Morgan, E., Rungay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., Siesling, S., & Soerjomataram, I. (2022). Current and Future Burden of Breast Cancer: Global Statistics for 2020 and 2040. *The Breast*, 66, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Dinata, D. I., Muttaqin, F. Z., Sodik, J. J., Irfani, A. M., & Binawan, Y. N. (2025). In Silico Study of Flavonoid Derivative Compounds against ER- α as Anticancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 12(2), 166–175. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v12s2.60035>
- Gülüm, L., Güler, E., Aktaş, F. L., Çelik, A. B., Yılmaz, H., & Tutar, Y. (2025). In Vitro Effects of Rumex confertus Extracts on Cell Viability and Molecular Pathways in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Antioxidants: Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 14(1–25). <https://doi.org/10.3390/antiox14070879>
- International Agency for Research on Cancer. (2020). Indonesia fact sheet, GLOBOCAN 2020. In *World Health Organization, Global Cancer Observatory*. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Kanker Payudara Paling Banyak di Indonesia, Kemenkes Targetkan Pemerataan Layanan Kesehatan. In *Kementerian Kesehatan RI*. Kementerian Kesehatan RI. <https://kemkes.go.id/id/kanker-payudaya-paling-banyak-di-indonesia-kemenkes-targetkan-pemerataan-layanan-kesehatan>
- Komarudin, A. D. P., Purnama, M. F. G., Purnama, M. F. G., Sari, A. Y., Sahila, E. N. M. R., Izzati, A., Hidayar, S., Apriliya, T. N., & Muchtaridi. (2021). Studi In Silico Senyawa Tanaman Nerium oleander terhadap STAT-3 pada Kanker Payudara. *Jurnal Farmasi Udayana*, 10(2), 149.
- Kustanto, S. P., Murwanti, R., & Nugroho, A. E. (2023). Kajian Efek Samping Pada Pasien Kanker Payudara Dengan Regimen Paclitaxel-Epirubicin-Fluorouracil di RSUD Kabupaten Temanggung. *Majalah Farmaseutik*, 19(606–614).
- Lienggonegoro, L. A., & Kharirie. (2020). Daun sirsak (Annona muricata) dan potensinya sebagai anti kanker Soursop leaf (Annona muricata) and it is potential as an anti-cancer LISA. *Pros Sem Nas Masy Biodiv Indon*, 6(1), 653–657. <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m060128>
- Lukman, Aswad, H., Lestari, D. A., & Paluseri, A. (2024). Sinergitas Efek Kombinasi Ekstrak Daun SirsaK (Annona muricata Linn) Dengan Doksorubisin Pada Sel Kanker Payudara MCF-7. *Media Farmasi*, 20(2), 173–179.
- Nindrea, R. D., Dwiprahasto, I., Lazuardi, L., & Aryandono, T. (2023). Development of a Breast Cancer Risk Screening Tool for Women in Indonesia. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 24, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101446>
- Nurchayani, F., Fristiohady, A., Sahidin, S., Wahyuni, W., Yodha, A. W. M., Solo, D. M., Arba, M., & Irnawati, I. (2025). Pengaruh Ekstrak Metanol Batang Etlingera alba (Blume) A. D. Poulsen Terhadap Penekanan Genicaspase-3 sebagai Penanda Apoptosis pada Lini Sel Kanker Payudara T47D Secara In Vitro. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 11(1), 49–54.
- Pertiwi, W., Arisanty, D., & Linosefa, L. (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.
- Pratama, P. R., Isman, F., & Fadlan, A. (2022). Penyelidikan Aktivitas Antikanker Payudara oleh Minyak Atsiri Bunga Michelia Alba Secara In Silico. *Al-Kimiya: Jurnal Ilmu Kimia Dan Terapan*, 9(1), 1–9.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2022). Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Kuersetin terhadap Kanker Payudara secara In Silico. *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*, 13(2), 180–184.
- Widiyastuti, Y., Sholikhah, I. Y. M., & Haryanti, S. (2019). Efek Sitotoksik Formula Jamu Daun Sirsak, Buah Takokak, dan Umbi Bidara Upas terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 9(2), 140–149.