

## UJI IKATAN ANTARA KUERSETIN DALAM BENALU MANGGA

### (*Dendrophthoe pentandra*) DENGAN $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) SEBAGAI AGEN KOKEMOTERAPI PACLITAXEL PADA SEL KANKER PAYUDARA

(MCF-7) SECARA *IN SILICO*

Agustina Tri Endarti, S.Si, Ph.D<sup>1</sup>,  
dr. Eviana Norahmawati, Sp.PA.(K)<sup>2</sup>, Amalda Widia Besari<sup>3</sup>

#### Abstrak

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang bisa berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Pada kanker payudara terdapat ekspresi  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) yang merupakan salah satu protein penting yang terkait dengan penyusunan mikrotubulus. Salah satu terapi kanker payudara adalah kemoterapi menggunakan paclitaxel. Paclitaxel bekerja dengan mengikat tubulin yang merupakan komponen protein mikrotubulus, sekaligus mempromosikan penyusunan dan pembongkaran tubulin untuk membentuk mikrotubulus yang stabil dan tidak berfungsi sehingga menyebabkan kematian sel. Namun, pemberian kemoterapi tunggal menimbulkan berbagai efek samping serta kurang memberikan efek yang adekuat sehingga perlu dikombinasikan dengan agen yang dapat bekerja sinergis sebagai agen kokemoterapi. Kuersetin pada benalu mangga memiliki potensi sebagai antikanker dengan cara menghambat proliferasi sel kanker dan menipiskan mikrotubulus seluler. Penelitian ini dilakukan untuk memprediksi secara molekuler peran kuersetin dalam berikatan dengan TUBB3 sehingga terjadi apoptosis dan berperan sinergis sebagai kokemoterapi kanker payudara. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in silico* melalui metode docking menggunakan sampel dari database pubchem dan Protein Data Bank, yang bertujuan untuk mengetahui daya ikatan kuersetin dengan TUBB3. Metode molecular docking dalam penelitian ini dilakukan menggunakan software PyRX 0.8, untuk mengetahui afinitas ikatan, Pymol 2.0.6 untuk melihat dalam 3 dimensi dan Ligplot untuk melihat ikatan asam amino. Hasilnya docking didapatkan afinitas ikatan kuersetin dengan TUBB3 sebesar -9,4 kkal/mol sementara afinitas ikatan TUBB3 dengan GTP (kontrol) sebesar -8,9. Kuersetin memiliki afinitas ikatan yang lebih tinggi maka, kuersetin berpotensi menggantikan posisi ligan control dan menimbulkan efek anti kanker nya.

**Kata kunci :** kuersetin,  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3), paclitaxel, benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*)

**Abstract**

Breast cancer originates from breast tissue which can originate from the ductal epithelium and lobules. In breast cancer there is  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) which is one of the important proteins associated with microtubules. One therapy for breast cancer is chemotherapy using paclitaxel. Paclitaxel works by binding to tubulin which is a component of the microtubule protein, while regulating and dismantling tubulin to make microtubules that are stable and do not function causing cell death. However, administration of different side effects provides side effects that need to be improved with agents that can work well as cocemotherapy agents. If you have the potential as an anticancer by inhibiting the proliferation of cancer cells and diluting cellular microtubules. This research was conducted to predict the molecular role in binding to TUBB3 so that apoptosis occurs and synergistically involves as cocemotherapy for breast cancer. This research is an experimental study in silico through the docking method using samples from the pubchem database and Protein Data Bank, which aims to study the power of quercetin bonding with TUBB3. The molecular docking method in this study was carried out using PyRX 0.8 software, to study bonds, PyMOL 2.0.6 to see in 3 dimensions and Ligplot to see amino acid bonds. Docking obtained from bonds with TUBB3 of -9.4 kcal / mol while bonds with TUBB3 with GTP (control) of -8.9. Quercetin has higher bond affinity, quercetin which determines the position of the control ligand and has anti-cancer effect.

**Keyword** : kuersetin,  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3), paclitaxel, mango parasite (Dendrophthoe pentandra)



## **PENDAHULUAN**

Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus atau bisa juga berasal dari lobulusnya. Menurut data yang diperoleh dari proyek kanker global (GLOBOCAN 2012) didapatkan sekitar 1.671.149 kasus baru kanker payudara diidentifikasi dan 521.907 kasus kematian akibat kanker payudara terjadi di dunia pada tahun 2012.

Kanker neuronal maupun non neuronal sangat mengekspresikan  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3), termasuk kanker payudara. TUBB3 merupakan salah satu protein penting yang terkait dengan penyusunan mikrotubulus. Ekspresi TUBB3 dikontrol pada berbagai tingkat dengan mekanisme regulasi bergantung jaringannya. Seperti pada kanker payudara, ekspresi TUBB3 dikontrol oleh hormon estrogen.

Salah satu contoh agen kemoterapi untuk terapi kanker payudara adalah paclitaxel. Paclitaxel adalah obat golongan antineoplastik taksoïd yang digunakan untuk terapi kanker payudara dan sebagai lini pertama untuk terapi karsinoma ovarium lanjut. Paclitaxel bekerja dengan mengikat tubulin yang merupakan komponen protein mikrotubulus, sekaligus mempromosikan penyusunan dan pembongkaran tubulin untuk membentuk mikrotubulus yang stabil dan tidak berfungsi. Stabilisasi mikrotubulus menghambat sel pada fase M dari siklus sel, meng-inhibisi pembelahan sel dan menyebabkan kematian sel. Paclitaxel sebagai agen radiosensitisasi dengan cara memblokir sel pada fase G2 dan paclitaxel juga berfungsi sebagai imunosupresan. Efek samping dari penggunaan paclitaxel sebagai terapi pengobatan kanker yang paling sering terjadi adalah mual, muntah, myelosupresi, arthralgia, myalgia, neuropati perifer, dan reaksi hipersensitifitas.

Karena efek samping dari paclitaxel cukup banyak, maka salah satu hal yang dapat dilakukan adalah mencari bahan yang cenderung aman dan efektif sebagai agen ko-kemoterapi. Benalu mangga adalah tanaman semi parasit yang menempel pada pohon mangga. Kuersetin termasuk dalam senyawa flavonoid dengan kandungan terbanyak memiliki efek antikanker. Kuersetin menghambat proliferasi sel kanker dan menipiskan mikrotubulus seluler serta mengganggu fungsi mikrotubulus seluler. Pengikatan kuersetin ke tubulin menginduksi perubahan konformasi dalam tubulin. Kuersetin menghambat proliferasi sel kanker setidaknya sebagian dengan mengganggu fungsi mikrotubulus melalui pengikatan tubulin. Sehingga peneliti menggunakan ekstrak daun benalu mangga untuk membuktikan apakah ekstrak daun benalu mangga dapat menjadi agen ko-kemoterapi paclitaxel untuk pengobatan kanker payudara. Salah satu cara untuk mengukur potensi kuersetin sebagai agen ko-kemoterapi paclitaxel adalah dengan melakukan *molecular docking*.

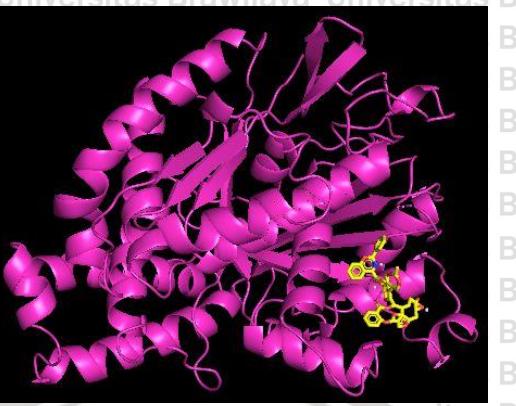
Pada penelitian ini, peneliti menggunakan struktur 3 dimensi dari kuersetin yang didapatkan dari ekstrak daun benalu mangga dan struktur paclitaxel yang diambil dari database PubChem. Peneliti juga menggunakan struktur 3 dimensi dari  $\beta$ -TUBULIN I (TUBB1) dan  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) yang diambil dari protein data base.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *in silico* atau *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan studi yang mempelajari bagaimana dua atau lebih struktur molekul dapat berikatan satu sama lain yang diukur dengan afinitas ikatan yang memiliki satuan kkal/mol menggunakan software PyRx 0.9. Penelitian ini akan membuktikan adanya ikatan yang spesifik dan berapa besar nilai *binding affinity* antara TUBB3-kuersetin dibandingkan dengan obat/ligan kontrolnya. Hal yang pertama dilakukan adalah persiapan molekul dan ligan yang akan *didocking*. Pada aplikasi PASS Server *online* periksa efek senyawa kuersetin yang telah diunduh pada PubChem dalam format "canonical SMILES". Diketahui kuersetin dapat memiliki efek antikanker. Lalu pada aplikasi STITCH masukan kuersetin, paclitaxel, dengan TUBB3 untuk mengetahui prediksi hubungan ikatan antara ketiganya. Didapatkan adanya ikatan antara kuersetin dengan TUBB3 dan adanya ikatan antara paclitaxel dengan TUBB1. Setelah sudah jelas terdapat ikatan antara TUBB3-kuersetin dan TUBB1-paclitaxel berarti sudah dapat *didocking*. Salah satu syarat *docking* dengan aplikasi PyRx 0.9 semua komponen baik ligan maupun reseptor harus dalam format ".pdb". Dengan menggunakan aplikasi PyRx 0.9 didapatkan sisi aktif yang spesifik serta nilai *binding affinity* antara ligan dan molekul. Semua data disimpan dalam format ".pdb" untuk selanjutnya di masukan ke dalam aplikasi PyMOL 2.0.6 untuk digabungkan dengan reseptornya tanpa ligan kontrol yang menempel. Data nilai *binding affinity* dalam bentuk tabel juga disimpan dalam format ".csv". Jika sudah digabungkan dengan reseptornya, kompleks ikatan baik antara TUBB3-kuersetin maupun TUBB1-paclitaxel dapat divisualisasi pada aplikasi Ligplot<sup>+</sup> v.1.4.5 untuk mengetahui ikatan asam amino, hidrofobik, dan hidrogen yang terbentuk.

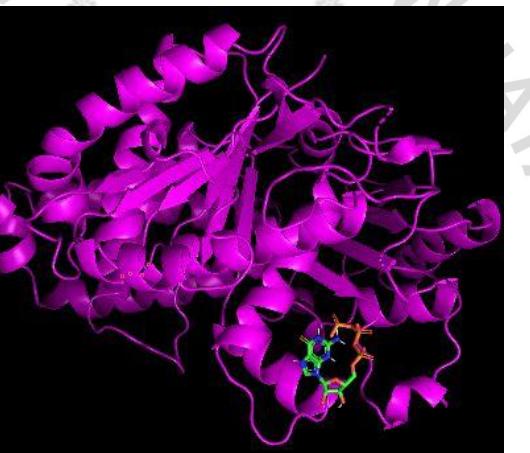
## HASIL PENELITIAN

Berdasarkan proses *docking* yang telah dilakukan, didapatkan nilai *binding affinity* antara TUBB1 dengan paclitaxel adalah  $-11.8$  kkal/mol. Sedangkan nilai TUBB1 dengan ligan kontrol GTP adalah sebesar  $-6.1$  kkal/mol.



**Gambar 1. Struktur Antarmolekul Kompleks TUBB1 dengan paclitaxel**

Keterangan: Struktur dengan warna ungu adalah TUBB1 dan struktur yang berwarna kuning adalah paclitaxel.



**Gambar 2. Struktur Antarmolekul Kompleks TUBB1 dengan GTP**

Keterangan: Struktur dengan warna ungu adalah TUBB1 dan struktur yang berwarna hijau adalah ligan control GTP.

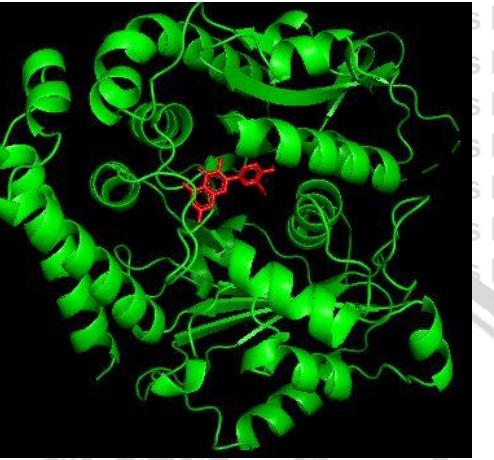
**Tabel 1. Nilai Binding Affinity TUBB1 Dengan Ligan**

Ligan yang Berikatan dengan Makromolekul TUBB1	Binding Affinity (kkal/mol)
Paclitaxel	-11.8
GTP (ligan control)	-6.1

Keterangan: Nilai yang ada pada tabel diperoleh dengan cara melakukan *docking* melalui aplikasi PyRx 0.9. Didapatkan nilai *binding affinity* antara TUBB 1 dan paclitaxel sebesar -11.8 kkal/mol dan juga nilai *binding affinity* antara TUBB 1 dan GTP sebesar -6.1 kkal/mol.

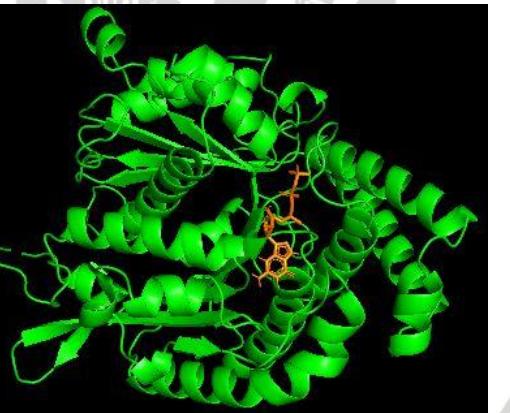


Sedangkan pada docking yang dilakukan antara TUBB3-kuersetin didapatkan nilai *binding affinity* antara  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) dengan kuersetin adalah -9.4 kkal/mol. Sedangkan nilai *binding affinity*  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) dengan ligan kontrol GTP adalah sebesar -8.9 kkal/mol.



**Gambar 3. Struktur Antarmolekul Kompleks TUBB3 dengan kuersetin**

Keterangan: Struktur yang berwarna hijau muda adalah TUBB3 dan struktur yang berwarna merah adalah kuersetin.



**Gambar 4. Struktur Antarmolekul Kompleks TUBB3 dengan GTP**

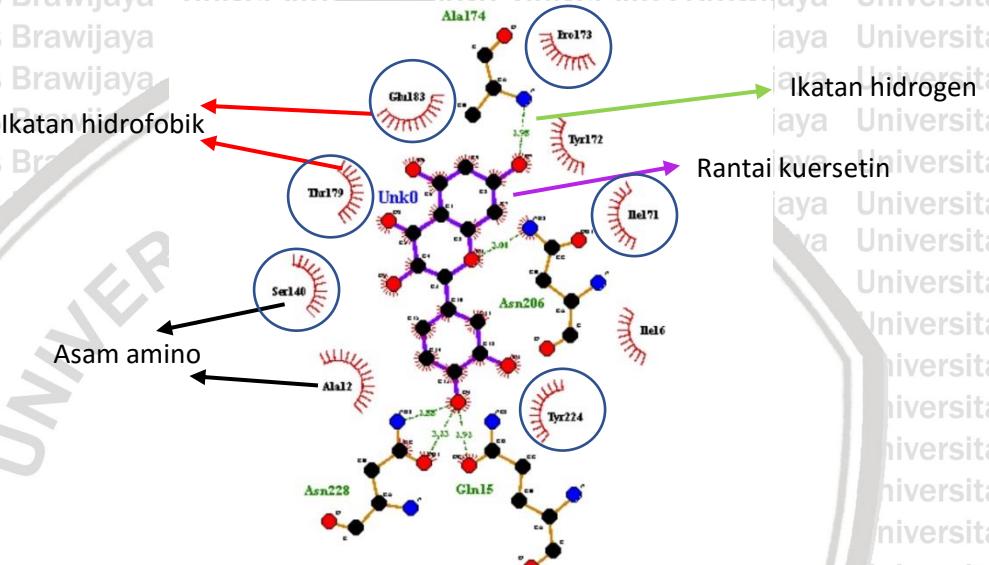
Keterangan: Struktur warna hijau adalah TUBB3 dan struktur yang berwarna jingga adalah GTP.

**Tabel 2. Nilai *Binding Affinity*  $\beta$ -TUBULIN III (TUBB3) Dengan Ligan**

Ligan yang Berikatan dengan TUBB3	Binding Affinity (kkal/mol)
Kuersetin	-9.4
GTP	-8.9

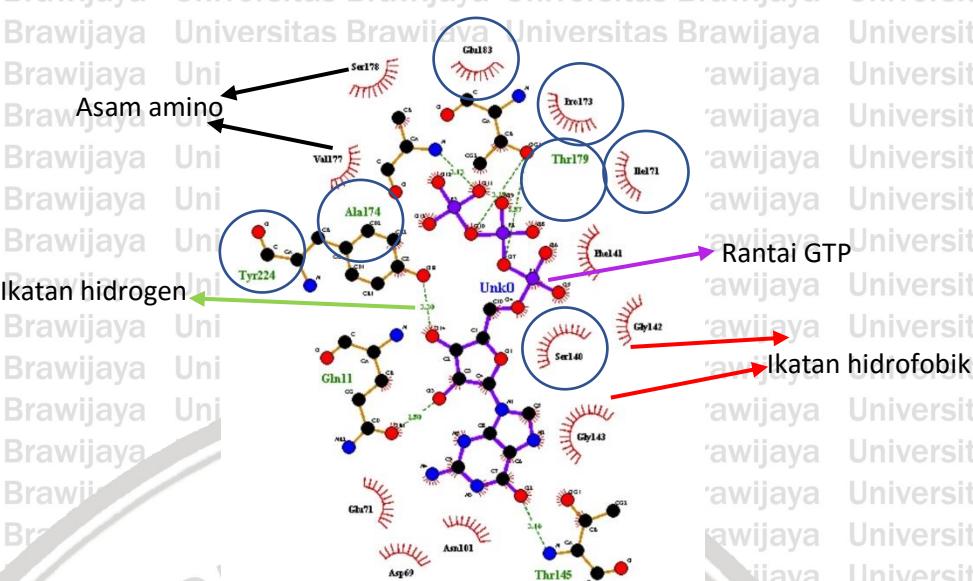
Keterangan: Nilai yang ada pada tabel diperoleh dengan cara melakukan *docking* melalui aplikasi PyRx 0.9. Didapatkan nilai *binding affinity* antara TUBB3 dan kuersetin sebesar -9.4 kkal/mol dan juga nilai *binding affinity* antara TUBB3 dan GTP sebesar -8.9 kkal/mol.

Setelah selesai uji *in silico* (*molecular docking*), ikatan antarmolekul antara TUBB3 dengan kuersetin dan TUBB3 dengan GTP divisualisasikan menggunakan aplikasi Ligplot<sup>+</sup> v.1.4.5 untuk mengetahui baik adanya ikatan hidrofobik, hidrogen, maupun asam amino dari kompleks antarmolekul tersebut dan dibandingkan dengan obat kontrolnya.



**Gambar 5.7 Visualisasi Ikatan Hidrogen, Hidrofobik, dan Asam Amino Antara TUBB3 dan kuersetin**

Keterangan: Rantai berwarna ungu ditengah adalah rantai kuersetin. Sedangkan yang disekitarnya merupakan bagian dari reseptor TUBB3. Ikatan yang ditunjukkan dengan garis putus-putus berwarna hijau merupakan ikatan hidrogen. Garis-garis merah setengah lingkaran menunjukkan adanya ikatan hidrofobik. Sedangkan lingkaran biru yang mengelilingi asam amino merupakan ikatan dengan asam amino yang sama pada kompleks TUBB3 dengan GTP. Kompleks ikatan antara TUBB3 dengan kuersetin memiliki 13 ikatan asam amino yaitu Ala12, Ala174, Asn206, Asn228, Gbu183, Gln15, Ile16, Ile171, Pro173, Ser140, Thr179, Tyr172 dan Tyr224.



**Gambar 5.6 Visualisasi Ikatan Hidrogen, Hidrofobik, dan Asam Amino antara TUBB3 dan GTP.**

Keterangan: Rantai berwarna ungu ditengah adalah rantai GTP. Sedangkan yang disekitarnya merupakan bagian dari reseptor TUBB3. Ikatan yang ditunjukkan dengan garis putus-putus berwarna hijau merupakan ikatan hidrogen. Garis-garis merah setengah lingkaran menunjukkan adanya ikatan hidrofobik. Sedangkan lingkaran biru yang mengelilingi asam amino merupakan ikatan dengan asam amino yang sama pada kompleks TUBB3 dengan kuersetin. Kompleks ikatan antara TUBB3 dengan GTP memiliki 17 ikatan asam amino yaitu Ala174, Asn101, Asp69, Gbu71, Gbu183, Gln11, Gly142, Gly143, Ile171, Phe141, Pro173, Ser140, Ser178, Thr179, Thr145, Tyr224 dan Val177

**Tabel 5.3 Ikatan Hidrogen dan Hidrofobik Antara TUBB3 dengan Ligan dan Asam Amino**

LIGAN	Interaksi
	Ikatan hidrogen: Ala174, Asn206, Asn228, dan Gln15,
Kuersetin	Ikatan hidrofobik: Ala12, Gbu183, Ile16, Ile171, Pro173, Ser140, Thr179, Tyr172 dan Tyr224.
	Ikatan hidrogen: Ala174, Gln11, Tyr224, Thr179 dan Thr145
GTP	Ikatan hidrofobik: Asn101, Asp69, Gbu71, Gbu183, Gly142, Gly143, Ile171, Phe141, Pro173, Ser140, Ser178, dan Val177

Keterangan: Ikatan yang terbentuk dari kompleks antarmolekul TUBB3-kuerserin yaitu 13 ikatan asam amino yang membentuk 4 ikatan hidrogen dan 9 ikatan hidrofobik. Sedangkan ikatan yang

terbentuk dari kompleks antarmolekul TUBB3-GTP yaitu 17 ikatan asam amino yang membentuk 5 ikatan hidrogen dan 12 ikatan hidrofobik.

Pada kompleks ikatan antara TUBB3 dengan obat kuerserin didapatkan 13 ikatan asam amino yang membentuk 4 ikatan hidrogen yaitu Ala174, Asn206, Asn228, dan Gln15, serta membentuk 9 ikatan hidrofobik yaitu Ala12, Gbu183, Ile16, Ile171, Pro173, Ser140, Thr179, Tyr172 dan Tyr224. Sedangkan pada kompleks ikatan antara TUBB3 dengan GTP didapatkan 17 ikatan asam amino yang membentuk 5 ikatan hidrogen yaitu Alal174, Gln11,Tyr224, Thr179 dan

Thr145, serta membentuk 12 ikatan hidrofobik yaitu Asn101, Asp69, Gbu71, Gbu183, Gly142, Gly143, Ile171, Phe141, Pro173, Ser140, Ser178, dan Vall77.

Didapatkan adanya 7 ikatan asam amino yang sama pada kompleks ikatan antarmolekul TUBB3 dengan kuersetin dan TUBB3 dengan GTP, yaitu Ala174, Gbu185, Ile171, Pro173, Ser140, Thr179, Tyr224.

## PEMBAHASAN

Dari penelitian yang telah dijalankan, didapatkan bahwa kuersetin dapat menempel pada TUBB3 di sisi aktif yang sama dengan ligan kontrol GTP dengan nilai *binding affinity* -9.4 kkal/mol sedangkan nilai *binding affinity* dari kompleks ikatan ligan control GTP dengan TUBB3 sebesar -8.9 kkal/mol. Sebuah ikatan dinyatakan kuat apabila nilai dari *binding affinity* kompleks ikatan tersebut adalah <-7.3 kkal/mol. Dengan itu dapat disimpulkan bahwa nilai *binding affinity* kompleks ikatan baik antara TUBB3 dengan kuersetin maupun TUBB3 dengan GTP sebagai ligan kontrol sama-sama dibawah -7.3 kkal/mol sehingga kuersetin dapat sangat kuat berikatan dengan sisi aktif TUBB3. Dengan begitu kuersetin sangat baik berikatan dengan TUBB3 dan dapat menimbulkan efek antikanker karena nilai *binding affinity* -9.4 kkal/mol.

Nilai *binding affinity* ditentukan dengan banyaknya ikatan yang terbentuk antara ligan dan makromolekulnya. Semakin banyak ikatan yang terbentuk maka semakin mengarah ke negatif pula nilai *binding affinity* yang menandakan semakin kuatnya ikatan antara ligan dan makromolekulnya. Pada hasil docking yang telah divisualisasikan didapatkan bahwa kompleks ikatan antara TUBB3 dengan kuersetin memiliki 13 ikatan asam amino yang membentuk 4 ikatan hidrogen yaitu Ala174, Asn206, Asn228, dan Gln15, serta membentuk 9 ikatan hidrofobik yaitu Ala12, Gbu183, Ile16, Ile171, Pro173, Ser140, Thr179, Tyr172 dan Tyr224.



Sedangkan pada kompleks ikatan antara TUBB3 dengan GTP didapatkan 17 ikatan asam amino yang membentuk 5 ikatan hidrogen yaitu Alal174, Gln11, Tyr224, Thr179 dan Thr145, serta membentuk 12 ikatan hidrofobik yaitu Asn101, Asp69, Gbu71, Gbu183, Gly142, Gly143, Ile171, Phe141, Pro173, Ser140, Ser178, dan Vall77. Ikatan asam amino yang dimiliki oleh kompleks ikatan TUBB3 dengan GTP lebih banyak dari jumlah ikatan asam amino yang dimiliki oleh kompleks ikatan kuersetin dengan TUBB3. Nilai binding affinity kompleks ikatan antara TUBB3 dengan kuersetin yang lebih besar dapat juga dipengaruhi oleh faktor lain yaitu gaya rotasi, jarak antar ikatan, dan jumlah ikatan hidrogen maupun hidrofobik. Namun terdapat 7 ikatan asam amino yang sama pada kompleks ikatan antarmolekul TUBB3 dengan kuersetin dan TUBB3 dengan GTP, yaitu Ala174, Gbu185, Ile171, Pro173, Ser140, Thr179, Tyr224 sehingga kuersetin berpotensi menghambat TUBB3 pada sisi aktif ligan kontrol GTP.

Mekanisme kerja antara kuersetin dan paclitaxel yang sama dalam menghambat dua jenis tubulin yang berbeda dapat memberikan efek pada kanker payudara. Oleh karena mekanisme kerja yang hampir sama inilah yang diharapkan kuersetin dapat dijadikan sebagai agen ko-kemoterapi paclitaxel untuk pengobatan kanker payudara.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa;

1. Paclitaxel memiliki ikatan yang kuat dengan TUBB1 dan juga berpotensi kuat menghambat TUBB1 dikarenakan nilai *binding affinity*-nya lebih kuat daripada ligan kontrol GTP, yaitu sebesar -11.8 kkal/mol. Sedangkan nilai *binding affinity* GTP dengan TUBB1 sebesar -6.1 kkal/mol.
2. Kuersetin dapat berikatan dengan ligan target TUBB3.
3. Kuersetin memiliki ikatan yang kuat dengan ligan target TUBB3 dengan nilai *binding affinity* -9.4 kkal/mol.

## SARAN

Adapun saran yang dapat peneliti berikan dari penelitian ini adalah;

1. Dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui dinamika molekul dari kompleks TUBB3 dengan kuersetin dengan mengondisikannya sesuai dengan kondisi yang mirip lingkungan tubuh manusia.
2. Dilakukan penelitian *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengetahui potensi kuersetin dalam menghambat TUBB3.

## **DAFTAR PUSTAKA**

Anonymous. 2017. Standford Cancer Institute, Breast Cancer,(Online), (<http://med.stanford.edu/cancer.html>, diakses 08 Desember 2018)

Anonymous, 2017. American Cancer Society, Breast Cancer, (Online), (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>, diakses 13 Desember 2018)

Anonymous, 2017. American Cancer Society, Breast Cancer Risk and Prevention, (Online), (<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>, diakses 22 Agustus 2018)

Aoki D, Oda Y, Hattori S, Taguchi K, Ohishi Y, Basaki Y, Oie S, Suzuki N, Kono S, Tsuneyoshi M, Ono M, Yanagawa T, Kuwano M., 2009, Overexpression of class III beta-tubulin predicts good response to taxane-based chemotherapy in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.*

Backer, A and Van Den Brink, B., 1965, Flora of Java (Spermatophytes Only), Volume I, N.V.P. The Nederlands, Noordhoff-Groningen.

Batori M, Ruggieri M, Chatelou E, Straniero A, Mariotta G, Palombi L, Casella G, Basile M, Casella MC. 2006. Breast cancer in young women: case.

BCCA, 2018

Bouker KB, Skaar TC, Riggins RB, Harburger DS, Fernandez DR, Zwart A, Wang A, Clarke R. 2005. Interferon regulatory factor-1 (IRF-1) exhibits tumor suppressor activities in breast cancer associated with caspase activation and induction of apoptosis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878912>

Bruton, L., Lazo, J. S., and Parker, K. L., 2005, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, McGrawHill, Lange. report and a review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1670594/>

Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR., 2011, Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994;35:304-11.



- Chakerzehi, A., Eivazi-arvanagh, N., Saedi, S., Hematti, M., Mohiti-ardakani, J., Moradi, A., Shokouhi, A., dan Sadoughi, S., 2015. Effect of Quercetin on RAC1 Gene Expression as a Marker of Metastasis in Cervical Cancer Cells. *Zahedan J Res Med Sci*, 17(5), pp. 29–33.
- Chotimah, B.K., 2014. *Bimbingan Keagamaan Islami dalam Mengatasi Distres Spiritual Pasien Kanker di RSU & Holistik Sejahtera Bhakti Salatiga*. Universitas Islam Negeri Walisongo.
- Das, M.C., Sandhu, P., Gupta, P., Rudrapaul, P., De, U.C., Tribedi, P., Akhter, Y., dan Bhattacharjee, S., 2016. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by Vitexin: A combinatorial study with azithromycin and gentamicin. *Scientific Reports*, [online] , pp.1–13. Terdapat pada: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep23347>>.
- Da'i Muhammad dan D.K. Ika Trisharyanti. 2014. Mekanisme Molekuler Sitotoksitas Ekstrak Daun Jati Belanda Terhadap Sel Kanker. Laporan Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Solo.
- David, A.V.A., Arulmoli, R., dan Parasuraman, S., 2016. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacognosy reviews*, 10(20), pp. 84-89.
- Fajriah, S., Darmawan, A., Sundowo A dan Artanti, N. 2007. Isolasi Senyawa Antioksidan dari Ekstrak Etil Asetat Daun Benalu Dendrophthoe pentandra L.Miq yang Tumbuh pada Inang Lobi-Lobi. *Jurnal Kimia Indonesia* 2 (1): 17-20.
- Fauziana, A., 2011. Hubungan dukungan keluarga dengan motivasi menjalani kemoterapi pada pasien post opca mammae di RS Kanker Dharmis Jakarta Barat. Di akses pada tanggal 19 Desember 2018 dari <http://www.library.upnvj.ac.id/> pdf
- Funkhouser, Thomas. 2007. Lecture Protein-Ligand Docking Methods. <https://www.cs.princeton.edu/courses/archive/fall07/cos597A/lectures/docking.pdf>
- Gao J, Lu M, Yu JW, Li YY, Shen L., 2011, Thymidine Phosphorylase/beta-tubulin III expressions predict the response in Chinese advanced gastric cancer patients receiving first-line capecitabine plus paclitaxel, *BMC Cancer*. 2011 May 18;11:177. doi: 10.1186/1471-2407-11-177
- Gewirtz, D.A., 1999, A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin, *Biochem. Pharmacol.*, 57:727-741.

Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. 2016. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165206>

Goodman & Gilman, 2012, Dasar Farmakologi Terapi, Edisi 10, Editor Joel. G. Hardman & Lee E. Limbird, Konsultan Editor Alfred Goodman Gilman, Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

Hermawan, A., 2018. Paclitaxel / CCRC. [online] Ccrc.farmasi.ugm.ac.id. Available at: [http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page\\_id=2246](http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=2246) [Accessed 19 Dec. 2018].

Ikawati,Z., Jumiani,S. dan Putu,I.D.P.S. (2008). Kajian Keamanan Pemakaian Obat Antikanker di Poliklinik Usia Lanjut RS DR. Sardjito. Yogyakarta. Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 4 No. 1: 30 – 41

Kakizoe, T. 2003. Chemoprevention of cancer- focusing on clinical Trials. Japanese Journal of Clinical Oncology. Vol.33 (9) 421-442.

Karki, R. and Ferlini, C. (2018). [online] Atlasgeneticsoncology.org. Available at: <http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/ClassIIIbetatubulinID20135.html> [Accessed 8 Dec. 2018].

Katsetos CD, Herman MM, Mork SJ., 2003, Class III beta-tubulin in human development and cancer. Cell Motil Cytoskeleton. U 2003 Jun;55(2):77-96.

Kemenkes, 2018.

Lakhanpal, P., dan Rai, D. K., 2007. Quercetin: A Versatile Flavonoid. Internet Journal of Medical Update, 2(2), pp. 20-35.

McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. Ann Intern Med 2014;111:273-9.

Pakpahan, M.T., Rusmerryani, M., Kawaguchi, K., Saito, H., dan Nagao, H., 2013. Evaluation of Scoring Functions for Protein-Ligand Docking. AIP Conference Proceedings, 1518(1), pp.645–648.

Panda, D., Ananthnarayan, V., Larson, G., Shih, C., Jordan, M. A., and Wilson, L. (2000) Interaction of the antitumor compound cryptophycin-52 with tubulin, Biochemistry 39, 14121-14127.

Plewczynski, D., Philips, A., Grotthuss, M. Von, Rychlewski, L., dan Ginalski, K., 2014. HarmonyDOCK: The Structural Analysis of Poses in Protein-Ligand Docking. *Journal of computational biology: a journal of computational molecular cell biology*, [online] 21(3), pp.247–56.

Tersedia pada:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091053>.  
Putri, Y.I., 2017. *Ekstraksi Kuersetin dari Kulit Terong Belanda (Solanum betaceum Cav.) Menggunakan Pelarut Etanol*. Universitas Sumatera Utara.

Pubchem, 2004.

Raad, A., Kalakech, A & Avache, M. 2012. Breast cancer classification using neural network approach : MLP and RBF. The 13th International Arab Conference on Information Technology ACIT'2012, 15-19.

Rowinsky EK, Kaufman SH, Baker SD, Grochow LB, Chen TL, Peereboom D, Bowling MK, Sartorius SE, Ettinger DS, Forastiere AA and Donehower RC (1997) Sequences of topotecan and cisplatin phase I pharmacologic and in vitro studies to examine sequence dependence. *J Clin Oncol* 15: 3074–3084

Salahudeen, M.S., dan Nishtala, P.S., 2017. An Overview of Pharmacodynamic Modelling, Ligand-Binding Approach and Its Application in Clinical Practice. *Saudi Pharmaceutical Journal*, [online] 25(2), pp. 165–175. Terdapat pada:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsp.2016.07.002>.

Sandina, D. 2011. Sembilan penyakit mematikan mengenali tanda dan pengobatannya. Yogyakarta: Smart Pustaka.

Saussede-Aim J, Matera EL, Ferlini C, Dumontet C., 2009, Beta3-tubulin is induced by estradiol in human breast carcinoma cells through an estrogen-receptor dependent pathway, PMID [19466750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466750/), Jul;66(7):378-88. doi: 10.1002/cm.20377.

Setiawan, S.,2018. *THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY IN CANCER PATIENT TO ANXIETY*. [online] Juke.kedokteran.unila.ac.id. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/587> [Accessed 3 Dec. 2018].

Sunaryati, S.S., 2011. *14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Sangat Mematikan*. Yogyakarta: FlashBooks.



Tjay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja, 2007, Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya, Edisi Keenam, 262, 269-271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta

Tri Endharti A., Wulandari A., Listyana A., Norahmawati E., Permana S. 2016.

Dendrophthoe pentandra (L.) Miq extract effectively inhibits inflammation, proliferation and induces p53 expression on colitis- associated colon cancer.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037598/>

WHO, 2013

Widschwendter M, Rosenthal AN, Philpott S, Rizzuto I, Fraser L, Hayward J, Intermaggio MP, Edlund CK, Ramus SJ, Gayther SA, Dubeau L,

Fourkala EO, Zaikin A, Menon U, Jacobs IJ., 2013, The sex hormone system in carriers of BRCA1/2 mutations: a case-control study, Lancet Oncol., Nov;14(12):1226-32. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70448-0

Zhou X., Zhu H., Liu L., Lin J. and Tang K. 2010. A review: recent advances and future prospects of Taxolproducing endofitik fungi. Appl. Microbiol. Biotechnol., 86: 1707–1717.

