

**STUDI *IN SILICO* FITOKIMIA UMBI
BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* L.)
SEBAGAI INHIBITOR KANKER
PAYUDARA DENGAN TARGET POLY
(ADP-RIBOSE) POLYMERASE-1 DAN UJI
IN VITRO PADA LINI SEL KANKER
PAYUDARA MCF-7**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana S-1 Pada Program Studi Biologi



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Disusun Oleh:
Fahrul Nurkolis
20106040012

**PROGRAM STUDI BIOLOGI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UIN SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR



KEMENTERIAN AGAMA
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALIJAGA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

Jl. Marsda Adisucipto Telp. (0274) 540971 Fax. (0274) 519739 Yogyakarta 55281

PENGESAHAN TUGAS AKHIR

Nomor : B-500/Un.02/DST/PP.00.9/03/2024

Tugas Akhir dengan judul : Studi In Silico Fitokimia Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* L.) sebagai Inhibitor Kanker Payudara dengan Target Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 dan Uji In Vitro Pada Lini Sel Kanker Payudara MCF-7

yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nama : FAHRUL NURKOLIS
Nomor Induk Mahasiswa : 20106040012
Telah diujikan pada : Selasa, 05 Maret 2024
Nilai ujian Tugas Akhir : A-

dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

TIM UJIAN TUGAS AKHIR



Ketua Sidang

Dr. Isma Kurniatanty, S.Si., M.Si.
SIGNED

Valid ID: 66039bfb2fb5



Penguji I

Jumailatus Solihah, S.Si., M.Si.
SIGNED

Valid ID: 66025fda4fd88



Penguji II

Dr. Esti Wahyu Widowati, M.Si
SIGNED

Valid ID: 66027bdd3357e7



Yogyakarta, 05 Maret 2024
UIN Sunan Kalijaga
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

Prof. Dr. Dra. Hj. Khurul Wardati, M.Si.
SIGNED

Valid ID: 6603a01a8b8fa

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI



Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga



FM-UINSK-BM-05-03/R0

SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI

Lamp :

Hal :

Kepada

Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi

UIN Sunan Kalijaga

Di Yogyakarta

Assalamua 'alaikum wr.wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka saya selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Fahrul Nurkolis

NIM : 20106040012

Judul Skripsi : **Studi *In Silico* Fitokimia Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* L.) sebagai Inhibitor Kanker Payudara dengan Target Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 dan Uji *In Vitro* Pada Lini Sel Kanker Payudara MCF-7**

Sudah dapat diajukan Kembali kepada Fakultas Sains dan Teknologi Jurusan/Program Studi Biologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata satu dalam Bidang Biologi.

Dengan ini kami mengharapkan agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu 'alaikum wr.wb.

Yogyakarta, 23 Februari 2024

Dosen Pembimbing Skripsi

Dr. Isma Kurniatanty, S.Si., M.Si.

NIP. 19791026 200604 2 002

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Fahrul Nurkolis
NIM : 20106040012
Jurusan : Biologi
Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "*Studi In Silico* Fitokimia Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* L.) sebagai Inhibitor Kanker Payudara dengan Target Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 dan Uji *In Vitro* Pada Lini Sel Kanker Payudara MCF-7" merupakan hasil penelitian saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjana di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 23 Februari 2024

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Fahrul Nurkolis
20106040012



HALAMAN PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim.

Karya tulis skripsi ini penulis persembahkan kepada
Diri pribadi, Orang tua, Keluarga
Semua Guru dan Dosen penulis
Serta Program Studi Biologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta

Selain itu, secara khusus dipersembahkan kepada:

Prof. Nurpudji Astuti Taslim, MD., MPH., PhD., FRSPH; Prof. Hardinsyah, PhD; Prof. Dr. Trina Ekawati Tallei; Prof. Raymond Rubianto Tjandrawinata, PhD; dr. Happy Kurnia Permatasari, PhD; Prof. Bonglee Kim, PhD; Dr. dr. Nelly Mayulu, M.Si., Sp.KKLP; dr. Andi Yasmin Syauki, Sp.GK(K), PhD; Dr. Jodi Visnu, Tulkun (Rudy), Abang Rony, Ibu Dian, Derren, Kak Melvin, William, Bu Nindy, Kak Dion, Kak Elvan, Reggie, Kak Habib, Hadi, Mbak Astri, Nada, Noor, Aldy, Gusti, Mas Ali, Audy, yang telah menjadi keluarga penulis dengan selalu memberikan semangat, bantuan, dan menjadi tempat berkeluh kesah selama penyusunan skripsi dan studi selama ini.

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

HALAMAN MOTTO

خَيْرُ النَّاسِ أَنْفَعُهُمْ لِلنَّاسِ

“Sebaik-baik manusia adalah yang paling bermanfaat bagi manusia.”

(HR. Ahmad, ath-Thabrani, ad-Daruqutni. Hadits ini dihasankan oleh al-Albani di dalam *Shahihul Jami'*, No. 3289). Adapun kalau kita ingin bermanfaat, maka kita harus "memiliki sesuatu" yang bermanfaat dan "memberikan sesuatu" kepada orang lain.

Seperti adegium yang berbunyi “*vox audita perit, littera scripta manet*” (Ide dan gagasan yang dituangkan dalam sebuah karya dan dibaca oleh banyak orang di berbagai tempat akan selalu dikenang dari generasi ke generasi).

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillahirabbil'alamiin. Segala puji hanya milik Allah SWT. Shalawat dan salam selalu tercurahkan kepada Rasulullah SAW. Atas segala pertolongan, rahmat, dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian skripsi yang berjudul “**Studi *In Silico* Fitokimia Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* L.) sebagai Inhibitor Kanker Payudara dengan Target Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 dan Uji *In Vitro* Pada Lini Sel Kanker Payudara MCF-7**” sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Sains di bidang Kimia.

Penulis menyadari banyak pihak yang memberikan dukungan dan bantuan selama menyelesaikan studi ini. Oleh karena itu, penulis dengan penuh hormat mengucapkan terimakasih dan mendoakan agar Allah memberikan balasan terbaik kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan skripsi ini dan dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih secara khusus yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Hj. Khurul Wardati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga.
2. Ibu Najda Rifqiyati, M.Si., selaku Ketua Program Studi Biologi UIN Sunan Kalijaga dan Ibu Satiti Ratnasari, M.Sc selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah

memberikan pengarahan dan motivasinya selama masa studi.

3. Ibu Dr. Isma Kurniatanty, M.Si, selaku Dosen Pembimbing Skripsi yang secara ikhlas dan sabar telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya untuk membimbing, mengarahkan, dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Saimun dan Ibu Sunarti selaku orang tua penulis serta keluarga tercinta, dr. Maya Agustin dan Endang Nopitasari, S.E yang telah memberikan banyak sekali dukungan, nasihat, do'a, dan selalu mendampingi dalam penyelesaian skripsi maupun studi ini.
5. dr. Happy Kurnia Permatasari, PhD dan Prof. Bonglee Kim, PhD selaku rekan dan koordinator laboratorium yang telah membantu dan membimbing penulis selama melakukan penelitian di laboratorium FKUB dan memberikan bantuan fasilitas maupun pendanaan riset.
6. Bapak dan Ibu dosen Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama masa studi.
7. Prof. Nurpudji Astuti Taslim, MD., MPH., PhD., FRSPH; Prof. Hardinsyah, PhD; Prof. Dr. Trina Ekawati Tallei; Prof. Raymond Rubianto Tjandrawinata, PhD; Dr. dr. Nelly Mayulu, M.Si., Sp.KKLP; dr. Andi Yasmin Syauki, Sp.GK(K)., PhD; Dr. Jodi Visnu, Tulkun (Rudy), Abang

Rony, Ibu Dian, Derren, Kak Melvin, William, Bu Nindy, Kak Dion, Kak Elvan, Reggie, Kak Habib, Hadi, Gusti, Mbak Astri, Nada, Noor, Aldy, Mas Ali, Audy, yang telah menjadi keluarga penulis dengan selalu memberikan semangat, bantuan, dan menjadi tempat berkeluh kesah selama penyusunan skripsi dan studi selama ini.

8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna, penulis masih melakukan kesalahan dalam penyusunan naskah skripsi ini. Oleh karena itu, penulis meminta maaf apabila terdapat kesalahan dalam penulisan. Peneliti berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca ke arah yang lebih baik.

Yogyakarta, 26 Februari 2024

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

Penyusun

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKSHIR	i
SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
HALAMAN MOTTO	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
Abstrak	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Hipotesis.....	6
E. Manfaat Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Kanker Payudara	9
B. Poly (ADP-ribosa) polimerase-1 (PARP1)	11
C. Bawang Dayak (Eleutherine bulbosa L.).....	12
D. Sel MCF-7	14
BAB III METODE PENELITIAN	15
A. Waktu dan Tempat Penelitian.....	15

B. Alat dan Bahan.....	15
C. Cara Kerja	16
D. Studi In Vitro Pada Sel MCF-7.....	21
E. Analisis Data.....	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Metabolit pada Ekstrak <i>E. bulbosa</i> L. (EBE)	24
B. Pendekatan Molecular Docking Untuk Mengetahui Potensi Antikanker pada Metabolit EBE.....	28
C. Kemampuan Anti-oksidatif EBE.....	37
D. Kemampuan anti-proliferatif EBE pada lini sel kanker payudara MCF-7	39
BAB V PENUTUP.....	43
A. Kesimpulan.....	43
B. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	51
CURRICULUM VITAE (CV).....	73

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

DAFTAR TABEL

1. Tabel 1. Profil Metabolit yang ditemukan pada <i>E.</i> <i>bulbosa</i> L. Melalui Analisis UPLC-ESI-MS/MS.	27
2. Tabel 2. Hasil Uji Validasi pada Metode Molecular Docking.....	29

3. Tabel 3. Parameter <i>Molecular Docking</i> pada Senyawa yang Ditemukan pada EBE.....	31
4. Tabel 4. Nilai IC ₅₀ EBE terhadap MCF-7 Cell Lines.....	39

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Kromatogram total ion (TIC) pada EBE.	25
2. Gambar 2. Kemampuan antioksidan EBE	38
3. Gambar 3. Kemungkinan mekanisme biologis pengaturan jalur kanker payudara oleh EBE.....	42

Glosarium

1. ABTS: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
2. ADP: Adenosine diphosphate
3. BER: Base Excision Repair
4. BRCA : BReast CAncer gene
5. DNA: Deoxyribonucleic acid
6. DPPH: 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
7. EBE: Eleutherine bulbosa L. Extract
8. HCT116: Colorectal Carcinoma
9. HER2: Human epidermal growth factor receptor 2
10. HR: Homologous Recombination
11. IC50: Nilai mematikan 50 % (Inhibition Concentration 50)
12. iNOS: Inducible nitric oxide synthase
13. MCF-7: Michigan Cancer Foundation-7
14. MS: mass spectra
15. PARP1: poly(ADP-ribose) polymerase 1
16. PARPi: Poly(ADP-ribose) polymerase 1 Inhibitor
17. PDB: Protein Data Bank
18. PI3K/AKT: The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)
19. RMSD: Root Mean Square Deviation
20. RT: Retention Time
21. TGF- β 1: Transforming growth factor beta-1
22. TIC: Total Ion Chromatogram
23. UPLC-ESI-MS/MS: ultra-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry

Studi *In Silico* Fitokimia Umbi Bawang Dayak (*Eleutherine bulbosa* L.) Sebagai Inhibitor Kanker Payudara dengan Target Poly(Adp-Ribose)Polymerase-1 dan Uji *In Vitro* pada Lini Sel Kanker Payudara MCF-7

Fahrul Nurkolis
20106040012

Abstrak

Penemuan kandidat senyawa baru dari sumber alami untuk mengobati kanker payudara merupakan hal yang penting bagi pengembangan pangan fungsional dan industri farmasi. Salah satu sumber bahan alami yang potensial menjadi kandidat obat untuk kanker payudara adalah bawang hutan *Eleutherine bulbosa Extract* (EBE), namun identitas senyawa dan mekanismenya masih belum diketahui. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada profil metabolit, aktivitas dan mekanisme *in silico* atau farmakoinformatik serta validasi lanjutan pada lini sel *in vitro*. Pada EBE, teramati 10 senyawa yang potensial sebagai kandidat uji lanjutan antikanker payudara secara *in silico*. Sepuluh senyawa yang diidentifikasi dalam EBE menunjukkan aktivitas antikanker dan penghambatan radikal. Senyawa yang paling menjanjikan adalah avenasterol yang mengikat reseptor PARP-1, HER2, iNOS dengan nilai ΔG -11,26, -8,34, dan -9,17. EBE teramati memiliki nilai EC_{50} yang lebih kecil atau potensi yang lebih besar dibandingkan kontrol trolox sebagai antioksidan, baik melalui uji ABTS maupun DPPH. Sejalan dengan studi *in silico*, EBE menunjukkan aktivitas antiproliferatif pada kanker payudara manusia MCF-7 dengan nilai IC_{50} sebesar 217,8 $\mu\text{g/mL}$ sementara itu relatif aman pada sel MCF-10A normal ($IC_{50} > 1.000 \mu\text{g/mL}$). Berdasarkan studi ini, maka dapat disimpulkan bahwa mekanisme molekuler antiproliferatif EBE pada MCF-7 dikaitkan dengan downregulasi PARP1, HER2, dan iNOS yang dikenal sebagai aktivator tumor.

Kata Kunci: Antikanker, Bahan Alam, Pangan Fungsional, PARP1, MCF-7

***In Silico Study of The Phytochemistry of Dayak Onion
(Eleutherine bulbosa L.) Tubers as A Breast Cancer Inhibitor
by Targeting Poly(Adp-Ribose)Polymerase-1 and In Vitro
Testing on The MCF-7 Breast Cancer Cell Line***

Fahrul Nurkolis
20106040012

Abstract

The discovery of new candidate compounds from natural sources to treat breast cancer is important for the development of functional foods and the pharmaceutical industry. One source of natural ingredients that has the potential to be a drug candidate for breast cancer is forest onion Eleutherine bulbosa Extract (EBE), however the identity of the compound and its mechanism are still unknown. Therefore, this study focuses on metabolite profiles, activity and mechanisms in silico or pharmacoinformatics as well as further validation in in vitro cell lines. In EBE, 10 potential compounds were observed as candidates for further in silico anti-breast cancer testing. Ten compounds identified in EBE showed anticancer and radical inhibition activities. The most promising compound is avenasterol which binds PARP-1, HER2, iNOS receptors with ΔG values of -11.26, -8.34, and -9.17. EBE was observed to have a smaller EC_{50} value or greater potential than the trolox control as an antioxidant, both through the ABTS and DPPH tests. In line with in silico studies, EBE showed antiproliferative activity in human breast cancer MCF-7 with an IC_{50} value of 217.8 $\mu\text{g/mL}$ while it was relatively safe in normal MCF-10A cells ($IC_{50} > 1,000 \mu\text{g/mL}$). Based on this study, it can be concluded that the antiproliferative molecular mechanism of EBE in MCF-7 is associated with downregulation of PARP1, HER2, and iNOS which are known as tumor activators.

Keywords: Anticancer, Natural Product, Functional Food, PARP1, MCF-7

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker adalah penyakit tidak menular yang disebabkan oleh proliferasi sel yang tidak normal dalam jaringan yang bersifat jinak ataupun ganas. Kanker berkembang sebagai akibat dari aktivasi onkogen yang tidak normal atau menonaktifkan gen penekan tumor, yang keduanya mengganggu siklus sel normal (Soussi and Wiman, 2015; Wang *et al.*, 2019; Herre *et al.*, 2023). Kanker payudara memiliki prevalensi dan angka kematian tertinggi pada wanita, diikuti oleh kanker serviks dan kanker ovarium (Yi *et al.*, 2021). Menurut data *Global Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence* (GLOBOCAN), diperkirakan 7,8 juta orang di seluruh dunia akan didiagnosis menderita kanker payudara pada akhir 2020 (Arnold *et al.*, 2022). Selain itu, GLOBOCAN juga mengungkapkan jumlah kasus baru kanker payudara di Indonesia mencapai 68.858 (16,6%) dari total 396.914 kasus baru sementara jumlah kematian telah melampaui 22.000 (Gayatri *et al.*, 2021). Terlepas dari kasus kanker pada penjelasan sebelumnya yang mendapat perhatian global, kanker payudara masih terlambat didiagnosis hingga stadium lanjut karena kelalaian wanita dalam melakukan pemeriksaan payudara sendiri dan pemeriksaan klinis (Akram *et al.*, 2017).

Kanker payudara stadium lanjut dan metastasis lokal memiliki prognosis yang buruk, dengan tingkat kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 5 tahun. Selanjutnya, 10% dari kanker payudara yang baru didiagnosis berkembang ke tahap metastasis (Barzaman *et al.*, 2021). Pengobatan kanker payudara di Indonesia, pada umumnya meliputi pengobatan operatif, kemoterapi, dan terapi radiasi (Permatasari, Kusuma and Mayangsari, 2019). Kemoterapi baru-baru ini menjadi pengobatan yang paling umum untuk kanker payudara dengan metastasis, tetapi memiliki efek samping terburuk karena kelangsungan hidup sel-sel sehat di sekitar sel kanker menurun dan memiliki kecenderungan nekrosis (Nurkolis *et al.*, 2023). Selain itu, biaya perawatan kemoterapi sangat mahal, membuat terapi ini tidak dapat diakses, terutama bagi pasien dengan status ekonomi rendah yang tidak tercakup dalam asuransi (Nurkolis *et al.*, 2022). Pendekatan baru dan senyawa anti-tumor baru perlu terus dicari (Qi *et al.*, 2016). Sumber alami, seperti tanaman menawarkan potensi antikanker yang menjanjikan dan berlimpah melalui penghambatan-penghambatan reseptor (Gopalakrishnan *et al.*, 2016; Nurcahyanti *et al.*, 2021). Salah satu reseptor utama yang menjadi fokus dalam studi penemuan inhibitor kanker yang menjanjikan adalah Poli (ADP-ribosa) polimerase-1 (PARP1) (Wang *et al.*, 2016; Curtin and Szabo, 2020).

Poly (ADP-ribosa) polimerase-1 (PARP1) adalah fasilitator utama perbaikan DNA dan terlibat dalam jalur tumorigenesis bersama HER2 dan iNOS (Ossovszkaya *et al.*, 2010). Inhibitor PARP, HER2 dan iNOS telah mendapatkan perhatian baru-baru ini sebagai terapi yang dirancang secara rasional untuk pengobatan beberapa keganasan, terutama yang terkait dengan jalur perbaikan DNA disfungsi, dan radikal bebas dalam perkembangan kanker payudara (Frizzell *et al.*, 2009; Meng *et al.*, 2014). Penelitian lebih lanjut dari PARP1 sebagai biomarker untuk aktivitas terapeutik dari terapi berbasis penghambat Poly (ADP-ribosa) polimerase-1 diperlukan. Hal ini juga selaras dengan studi *in vitro* pada sel kanker payudara (MCF-7 cell line). Penelitian ini menjadi minat dalam menemukan agen inhibitor kanker payudara berbasis bukti, baik secara *in silico* maupun *in vitro* (Frizzell *et al.*, 2009; Meng *et al.*, 2014).

Bawang Dayak atau Bawang Hutan dalam terminologi lokal memiliki nama latin *Eleutherine bulbosa* L. yang merupakan tanaman herba dalam keluarga Iridaceae yang banyak dibudidayakan di Indonesia (Kamarudin *et al.*, 2021). *E. bulbosa* L. tersebut dapat ditemukan di seluruh tanah belerang Indonesia, antara 600 dan 2.000 meter di atas permukaan laut di Pulau Kalimantan (Ieyama, Gunawan-Puteri and Kawabata, 2011). Beberapa eksperimen telah dilakukan oleh berbagai peneliti, dan potensi atau kemampuan senyawa

bioaktif *E. bulbosa* L. sebagai antioksidan dan sifat sitotoksitas telah terungkap (Kamarudin *et al.*, 2021). Sebagian besar komponen tersebut merupakan turunan dari senyawa jenis naftakuinon yang memiliki potensi anti-tumor menjanjikan (Kamarudin *et al.*, 2021). Menurut hasil penelitian yang dilaporkan oleh Lestari, Kartika and Marlina, (2019), ekstrak umbi *E. bulbosa* L. memiliki aktivitas antikanker leukemia sebesar 9,56 ppm (kategori sangat kuat) dan aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ 19,694 ppm. Selanjutnya, penelitian oleh Kamarudin *et al.*, (2022), melaporkan bahwa ekstrak umbi *E. bulbosa* L. secara nyata mampu menekan proliferasi sel kanker retinoblastoma dengan nilai IC₅₀ 15,7 µg/mL. Identifikasi profil metabolit sekunder dari ekstrak umbi *Eleutherine bulbosa* L. belum pernah dilakukan. Padahal penelitian akan jauh lebih baik jika dimulai dari identifikasi profil metabolit dan studi *in silico* (*docking*) sebelum beralih ke studi *in vitro* untuk mendapatkan senyawa tertentu dengan efek mekanisme spesifik pada antikanker. Selain itu, sampai sekarang belum ada penelitian yang menilai sifat antikanker *E. bulbosa* L. secara *in vitro*, khususnya sebagai antikanker pada kanker payudara melalui garis sel MCF-7. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis potensi senyawa fitokimia dari EBE sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in silico* (*molecular docking*) dan

menganalisis potensi EBE sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in vitro* pada sel MCF-7.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang menjadi fokus dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana potensi senyawa fitokimia dari EBE sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in silico* atau *molecular docking*?
2. Bagaimana potensi EBE sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in vitro* pada sel kanker payudara MCF-7?

C. Tujuan Penelitian

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi antikanker payudara dari *E. bulbosa* L. *Extract* (EBE). Secara khusus, tujuan penelitian ini adalah:

- a. Menganalisis potensi senyawa fitokimia dari EBE sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in silico*.
- b. Menganalisis potensi EBE sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in vitro* pada sel MCF-7.

D. Hipotesis

Kanker payudara memiliki prevalensi dan angka kematian tertinggi pada wanita, diikuti oleh kanker serviks dan kanker ovarium (Yi *et al.*, 2021). Menurut data *Global Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence* (GLOBOCAN), diperkirakan 7,8 juta orang di seluruh dunia akan didiagnosis menderita kanker payudara pada akhir 2020 (Arnold *et al.*, 2022). Pengobatan kanker payudara di Indonesia, pada umumnya meliputi pengobatan operatif, kemoterapi, dan terapi radiasi (Permatasari, Kusuma and Mayangsari, 2019). Kemoterapi baru-baru ini menjadi pengobatan yang paling umum untuk kanker payudara dengan metastasis, tetapi memiliki efek samping terburuk karena kelangsungan hidup sel-sel sehat di sekitar sel kanker menurun dan memiliki kecenderungan nekrosis (Nurkolis *et al.*, 2023). Selain itu, biaya perawatan kemoterapi sangat mahal, membuat terapi ini tidak dapat diakses, terutama bagi pasien dengan status ekonomi rendah yang tidak tercakup dalam asuransi (Nurkolis *et al.*, 2022). Sumber alami, seperti tanaman menawarkan potensi antikanker yang menjanjikan dan berlimpah melalui penghambatan-penghambatan reseptor (Gopalakrishnan *et al.*, 2016; Nurcahyanti *et al.*, 2021). Salah satu reseptor utama yang menjadi fokus dalam studi penemuan inhibitor kanker yang menjanjikan adalah

Poli (ADP-ribosa) polimerase-1 (PARP1) (Wang *et al.*, 2016; Curtin and Szabo, 2020).

Poly (ADP-ribosa) polimerase-1 (PARP1) adalah fasilitator utama perbaikan DNA dan terlibat dalam jalur tumorigenesis (Ossovskaya *et al.*, 2010). Inhibitor PARP telah mendapatkan perhatian baru-baru ini sebagai terapi yang dirancang secara rasional untuk pengobatan beberapa keganasan, terutama yang terkait dengan jalur perbaikan DNA disfungsi, termasuk kanker payudara (Frizzell *et al.*, 2009; Meng *et al.*, 2014). Akan tetapi, masih terdapat kekurangan dalam identifikasi senyawa fitokimia dalam EBE.

Hipotesis 1 : Tanaman sebagai bahan alam pada umumnya memiliki metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antikanker yang menjanjikan melalui penghambatan reseptor-reseptor kanker, maka tanaman bawang dayak berpotensi sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi *in silico* atau molecular docking.

Kemampuan senyawa bioaktif *E. bulbosa* L. sebagai antioksidan dan sifat sitotoksisitas telah terungkap (Kamarudin *et al.*, 2021). Sebagian besar komponen tersebut merupakan turunan dari senyawa jenis naftakuinon yang memiliki potensi anti-tumor menjanjikan (Kamarudin *et al.*, 2021). Menurut hasil penelitian yang dilaporkan oleh Lestari, Kartika and Marlina, (2019), ekstrak umbi *E. bulbosa* L. memiliki aktivitas antikanker leukemia sebesar 9,56 ppm (kategori

sangat kuat) dan aktivitas antioksidan dengan nilai IC₅₀ 19,694 ppm. Selanjutnya, penelitian oleh Kamarudin et al., (2022), melaporkan bahwa ekstrak umbi *E. bulbosa* L. secara nyata mampu menekan proliferasi sel kanker retinoblastoma dengan nilai IC₅₀ 15,7 µg/mL. Namun, masih ada kekurangan profil metabolit sekunder dari ekstrak umbi *E. bulbosa* L., meskipun akan jauh lebih baik jika penelitian dimulai dengan profil metabolit, studi in silico, atau docking sebelum beralih ke studi in vitro untuk mendapatkan senyawa tertentu dengan efek mekanisme spesifik pada antikanker.

Hipotesis 2 : Tanaman sebagai bahan alam pada umumnya memiliki metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antikanker yang menjanjikan melalui mekanisme penghambatan beberapa reseptor kanker, maka tanaman bawang dayak berpotensi sebagai inhibitor kanker payudara berdasarkan studi in vitro pada lini sel kanker payudara MCF-7.

E. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang pemanfaatan bawang dayak bidang kesehatan dan diharapkan dapat memperkaya literatur dan bermanfaat bagi para peneliti yang berfokus pada riset mengenai pangan fungsional, kesehatan, dan kanker.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Penelitian ini berhasil menganalisis secara *in silico* senyawa aktif pada EBE dalam menghambat reseptor kanker payudara yaitu protein PARP1/HER2/iNOS, terutama senyawa avenasterol yang paling optimal menghambat reseptor tersebut. Analisis secara *in vitro* pada lini sel MCF-7 mengkonfirmasi adanya aktivitas anti-kanker pada EBE dan analisis sitotoksitas pada sel normal terlihat relatif aman untuk terapi maupun konsumsi secara oral. Oleh karena itu, berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa EBE berpotensi menjadi inhibitor kanker payudara dengan cara menghambat jalur persinyalan secara molekuler dan didukung oleh hasil analisis *in vitro* pada lini sel kanker payudara MCF-7.

B. Saran

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian ini masih memiliki batasan yang menjadi perhatian untuk dilakukan penelitian lanjutan pada tahap lanjut. Penelitian ini adalah studi *in silico* dan *in vitro* yang tentunya harus dikonfirmasi lebih lanjut melalui studi pada hewan coba atau *in vivo* dan uji klinis pada pasien kanker payudara. Menariknya, dosis yang teramati pada *in vitro* ini dapat menjadi referensi atau acuan

peneliti lain untuk melanjutkan studi EBE pada tahap lanjut seperti in vivo studi.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinloye, O. A., Sulaimon, L. A., Ogunbiyi, O. E., Odubiyi, A. E., Adewale, A. A., Toriola, M. A., Salami, O. A., & Boyenle, I. D. (2023). *Amaranthus spinosus* (Spiny Pigweed) methanol leaf extract alleviates oxidative and inflammation induced by doxorubicin in male sprague dawley rats. *Advances in Traditional Medicine*, 23(4), 1231–1248. <https://doi.org/10.1007/s13596-022-00677-9>
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. In *Biological Research* (Vol. 50, Issue 1, pp. 1–23). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, 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. *Breast*, 66, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
- Barzaman, K., Moradi-Kalbolandi, S., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Khorramdelazad, H., Safari, E., & Farahmand, L. (2021). Breast cancer immunotherapy: Current and novel approaches. In *International Immunopharmacology* (Vol. 98, p. 107886). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107886>
- Cao, L.-M., Sun, Z.-X., Makale, E. C., Du, G.-K., Long, W.-F., & Huang, H.-R. (2021). Antitumor activity of fucoidan: A systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research*, 10(12), 5390–5405. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-1733>
- Chen, K.C., Sun, M.F. and Chen, C.Y.C., 2014. In Silico investigation of potential PARP-1 inhibitors from Traditional Chinese Medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Comşa, Ş., Cîmpean, A. M., & Raica, M. (2015). The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 Years of experience in research. In

- Anticancer Research* (Vol. 35, Issue 6, pp. 3147–3154).
<https://ar.iijournals.org/content/35/6/3147.short>
- Curtin, N. J., & Szabo, C. (2020). Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: past, present and future. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 19, Issue 10, pp. 711–736). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0076-6>
- Dias Lopes, N. M., Marinello, P. C., Sanches, L. J., da Silva Brito, W. A., Lovo-Martins, M. I., Pinge-Filho, P., Luiz, R. C., Cecchini, R., & Cecchini, A. L. (2020). Patterns of cell death induced by metformin in human MCF-7 breast cancer cells. *Pathology Research and Practice*, 216(11), 153199. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153199>
- Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, Ji X, Liu W, Huang B, Luo W, Liu B. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & diseases*. 2018 Jun 1;5(2):77-106.
- Frizzell, K. M., Gamble, M. J., Berrocal, J. G., Zhang, T., Krishnakumar, R., Cen, Y., Sauve, A. A., & Kraus, W. L. (2009). Global analysis of transcriptional regulation by poly(ADP-ribose) polymerase-1 and poly(ADP-ribose) glycohydrolase in MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 284(49), 33926–33938. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.023879>
- Gayatri, D., Efremov, L., Mikolajczyk, R., & Kantelhardt, E. J. (2021). Quality of life assessment and pain severity in breast cancer patients prior to palliative oncology treatment in indonesia: A cross-sectional study. *Patient Preference and Adherence*, 15, 2017–2026. <https://doi.org/10.2147/PPA.S320972>
- Gopalakrishnan, R., Frolov, A. I., Knerr, L., Drury, W. J., & Valeur, E. (2016). Therapeutic potential of foldamers: From chemical biology tools to drug candidates? *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(21), 9599–9621. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00376>
- Granados-Principal S, Liu Y, Guevara ML, Blanco E, Choi DS, Qian W, Patel T, Rodriguez AA, Cusimano J, Weiss HL, Zhao H, Landis MD, Dave B, Gross SS, Chang JC. Inhibition of iNOS as a novel effective targeted therapy against triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2015 Feb 22;17(1):25. doi: 10.1186/s13058-

015-0527-x. PMID: 25849745; PMCID: PMC4384389.

Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:73-101. doi: 10.1042/bss0610073. PMID: 8660405.

Han M, Chen J, Chen S, Wang X. Development of a UPLC-ESI-MS/MS assay for 20(S)-protopanaxadiol and pharmacokinetic application of its two formulations in rats. *Anal Sci.* 2010;26(7):749-53. doi: 10.2116/analsci.26.749. PMID: 20631434.

Herre, M., Cedervall, J., Mackman, N., & Olsson, A. K. (2023). NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN THE PATHOLOGY OF CANCER AND OTHER INFLAMMATORY DISEASES. In *Physiological Reviews* (Vol. 103, Issue 1, pp. 277–312). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00062.2021>

Ieyama, T., Gunawan-Puteri, M. D. P. T., & Kawabata, J. (2011). α -Glucosidase inhibitors from the bulb of *Eleutherine americana*. *Food Chemistry*, 128(2), 308–311. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.021>

Kamarudin, A. A., Mohd. Esa, N., Saad, N., Sayuti, N. H., & Nor, N. A. (2020). Heat assisted extraction of phenolic compounds from *Eleutherine bulbosa* (Mill.) bulb and its bioactive profiles using response surface methodology. *Industrial Crops and Products*, 144, 112064. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112064>

Kamarudin, A. A., Sayuti, N. H., Saad, N., Razak, N. A. A., & Esa, N. M. (2021). *Eleutherine bulbosa* (Mill.) urb. bulb: Review of the pharmacological activities and its prospects for application. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 13, p. 6747). Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ijms22136747>

Kamarudin, A. A., Sayuti, N. H., Saad, N., Razak, N. A. A., & Esa, N. M. (2022). Induction of apoptosis by *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. bulb extracted under optimised extraction condition on human retinoblastoma cancer cells (WERI-Rb-1). *Journal of Ethnopharmacology*, 284, 114770. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114770>

Kim YH, Kim DS, Woo SS, Kim HH, Lee YS, Kim HS, Ko KO, Lee

- SK. Antioxidant activity and cytotoxicity on human cancer cells of anthocyanin extracted from black soybean. *Korean Journal of Crop Science*. 2008;53(4):407-12.
- Lesueur, P., Chevalier, F., El-Habr, E., Junier, M., Chneiweiss, H., Castera, L., Muller, E., Stefan, D., Saintigny, Y. (2018). Radiosensitization Effect of Talazoparib, a Parp Inhibitor, on Glioblastoma Stem Cells Exposed to Low and High Linear Energy Transfer Radiation. *Springer nature*, 3664. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22022-4>.
- Lestari, D., Kartika, R., & Marlina, E. (2019). Antioxidant and anticancer activity of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb on leukemia cells L1210. *Journal of Physics: Conference Series*, 1277(1), 012022. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1277/1/012022>
- Li, X., Ohtsuki, T., Koyano, T., Kowithayakorn, T., & Ishibashi, M. (2009). New Wnt/ β -catenin signaling inhibitors isolated from *Eleutherine palmifolia*. *Chemistry - An Asian Journal*, 4(4), 540–547. <https://doi.org/10.1002/asia.200800354>
- Lin K, Baritaki S, Vivarelli S, Falzone L, Scalisi A, Libra M, Bonavida B. The Breast Cancer Protooncogenes HER2, BRCA1 and BRCA2 and Their Regulation by the iNOS/NOS2 Axis. *Antioxidants* (Basel). 2022 Jun 17;11(6):1195. doi: 10.3390/antiox11061195. PMID: 35740092; PMCID: PMC9227079.
- Meng, X. W., Koh, B. D., Zhang, J. S., Flatten, K. S., Schneider, P. A., Billadeau, D. D., Hess, A. D., Smith, B. D., Karp, J. E., & Kaufmann, S. H. (2014). Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors sensitize cancer cells to death receptor-mediated apoptosis by enhancing death receptor expression. *Journal of Biological Chemistry*, 289(30), 20543–20558. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.549220>
- Mutiah, R., Choirah, F., Annisa, R., & Listiyana, A. (2019). Combinational effect of *Eleutherine palmifolia* (L.) merr extract and doxorubicin chemotherapy on HeLa cervical cancer cells. *AIP Conference Proceedings*, 2120, 70001. <https://doi.org/10.1063/1.5115718>
- Nurchayanti, A. D. R., Jap, A., Lady, J., Prismawan, D., Sharopov, F., Daoud, R., Wink, M., & Sobeh, M. (2021). Function of selected natural antidiabetic compounds with potential against cancer via

- modulation of the PI3K/AKT/mTOR cascade. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 144, p. 112138). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112138>
- Nurkolis, F., Qhabibi, F. R., Yusuf, V. M., Bulain, S., Praditya, G. N., Lailossa, D. G., Mahira, M. F. N. Al, Prima, E. N., Arjuna, T., Rahayu, S., Gunawan, W. Ben, Kartawidjajaputra, F., Subali, D., & Permatasari, H. K. (2022). Anticancer properties of soy-based tempe: A proposed opinion for future meal. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 12, p. 5968). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1054399>
- Nurkolis, F., Taslim, N. A., Qhabibi, F. R., Kang, S., Moon, M., Choi, J., Choi, M., Park, M. N., Mayulu, N., & Kim, B. (2023). Ulvophyte Green Algae *Caulerpa lentillifera*: Metabolites Profile and Antioxidant, Anticancer, Anti-Obesity, and In Vitro Cytotoxicity Properties. *Molecules* 2023, Vol. 28, Page 1365, 28(3), 1365. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28031365>
- Osovsckaya, V., Koo, I. C., Kaldjian, E. P., Alvares, C., & Sherman, B. M. (2010). Upregulation of poly (ADP-Ribose) polymerase-1 (PARP1) in triple-negative breast cancer and other primary human tumor types. *Genes and Cancer*, 1(8), 812–821. <https://doi.org/10.1177/1947601910383418>
- Permatasari, H. K., Kusuma, I. D., & Mayangsari, E. (2019). Minyak Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Menginduksi Apoptosis pada Sel Kanker Servik HeLa melalui Peningkatan Kadar Protein p53. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 30(3), 185–190. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2019.030.03.4>
- Permatasari, H.K., Nurkolis, F., Hardinsyah, H., Taslim, N.A., Sabrina, N., Ibrahim, F.M., Visnu, J., Kumalawati, D.A., Febriana, S.A., Sudargo, T. and Tanner, M.J., 2022. Metabolomic assay, computational screening, and pharmacological evaluation of *Caulerpa racemosa* as an anti-obesity with anti-aging by altering lipid profile and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1- α levels. *Frontiers in Nutrition*, 9, p.939073.
- Prasher, P., Sharma, M., Singh, S. K., Gulati, M., Chellappan, D. K., Zaconi, F., De Rubis, G., Gupta, G., Sharifi-Rad, J., Cho, W. C., & Dua, K. (2022). Luteolin: A flavonoid with a multifaceted anticancer potential. *Cancer Cell International*, 22(1), 386. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02808-3>

- Qi, Q., Li, R., Li, H. Y., Cao, Y. B., Bai, M., Fan, X. J., Wang, S. Y., Zhang, B., & Li, S. (2016). Identification of the anti-tumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(7), 963–972. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.53>
- Rani, V. S. (2018). In Vitro Cytotoxic Activity And Preliminary Phytochemical Analysis Of The Crude Extracts Of Eleutherine Bulbosa (Miller), Urban. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7(4), 1022–1029. <https://doi.org/10.20959/wjpr20184-11057>
- Ruiz-Torres V, Encinar JA, Herranz-Lopez M, Perez-Sanchez A, Galiano V, Barrajon-Catalan E, Micol V. An updated review on marine anticancer compounds: The use of virtual screening for the discovery of small-molecule cancer drugs. *Molecules*. 2017 Jun 23;22(7):1037.
- Soussi, T., & Wiman, K. G. (2015). TP53: An oncogene in disguise. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 22, Issue 8, pp. 1239–1249). <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.53>
- Tjindarbumi, D., & Mangunkusumo, R. (2002). Cancer in Indonesia, present and future. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 32(suppl_1), S17-21. <https://doi.org/10.1093/jjco/hye123>
- Wang, L. H., Wu, C. F., Rajasekaran, N., & Shin, Y. K. (2019). Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: An overview. In *Cellular Physiology and Biochemistry* (Vol. 51, Issue 6, pp. 2647–2693). <https://doi.org/10.1159/000495956>
- Wang, Y. Q., Wang, P. Y., Wang, Y. T., Yang, G. F., Zhang, A., & Miao, Z. H. (2016). An update on poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) inhibitors: Opportunities and challenges in cancer therapy. In *Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 59, Issue 21, pp. 9575–9598). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00055>
- Widiana, I. K., & Irawan, H. (2020). Clinical and Subtypes of Breast Cancer in Indonesia. *Asian Pacific Journal of Cancer Care*, 5(4), 281–285. <https://doi.org/10.31557/apjcc.2020.5.4.281-285>
- Yi, M., Li, T., Niu, M., Luo, S., Chu, Q., & Wu, K. (2021). Epidemiological trends of women’s cancers from 1990 to 2019 at

the global, regional, and national levels: a population-based study.
Biomarker Research, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00310-y>

