

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ANDROGRAFOLID SEBAGAI
ANTIKANKER KOLOREKTAL DENGAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKUL**

SKRIPSI

**NADIA TRISTANTHIA
A201053**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ANDROGRAFOLID SEBAGAI
ANTIKANKER KOLOREKTAL DENGAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKUL**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NADIA TRISTANTHIA
A201053**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA ANDROGRAFOLID SEBAGAI
ANTIKANKER KOLOREKTAL DENGAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKUL**

**NADIA TRISTANTHIA
A201053**

Agustus 2024

Disetujui oleh :

Pembimbing

Pembimbing



Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si.



Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orang tua dan keluarga tercinta yang telah memberikan semangat, dukungan serta do'a sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

ABSTRAK

Kanker kolorektal adalah penyakit ganas yang timbul dari jaringan usus besar dan/atau rektum. Pada kasus kanker kolorektal menunjukkan adanya peningkatan ekspresi dari *Cyclooxygenase-2* (COX-2) secara signifikan terhadap jaringan kolorektal yang normal. Peningkatan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dikaitkan dengan prognosis buruk, dan peningkatan angka kekambuhan kanker. Salah satu pengobatan pada penderita kanker kolorektal dengan kemoterapi, tetapi obat antikanker bersifat antiproliferatif. Tanaman sambiloto ini memiliki manfaat untuk pengobatan. Andrografolid merupakan senyawa kimia utama yang terdapat dalam tanaman sambiloto. Andrografolid memiliki aspek farmakologis yang sangat luas diantaranya sebagai antikanker. Pengujian ini dilakukan secara *in silico* dengan metode *Molecular Dynamic* (MD) atau simulasi dinamika molekuler untuk mengetahui potensi senyawa andrografolid terhadap reseptor *Cyclooxygenase-2* (COX-2), dan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2* (VEGFR-2) sebagai antikanker kolorektal. Berdasarkan hasil analisis simulasi dinamika molekul yang terdiri dari RMSF, RMSD, ikatan hidrogen dan MMGBSA, senyawa andrografolid memiliki interaksi yang stabil dengan reseptor COX-2 dan VEGFR-2, yang terlihat dari nilai RMSD yang relatif konstan selama simulasi dinamika molekul. Ligan alami (AAZ untuk VEGFR-2 dan S58 untuk COX-2) menunjukkan interaksi yang lebih stabil dengan reseptor masing-masing dibandingkan dengan andrografolid, berdasarkan nilai bebas ikatan (ΔG_{TOTAL}) yang lebih negatif dari perhitungan MMGBSA. Reseptor VEGFR-2 dan COX-2 merupakan target potensial untuk pengembangan obat antikanker kolorektal, dan ligan AAZ dan S58 menunjukkan potensi yang lebih besar sebagai inhibitor dibandingkan andrografolid.

Kata kunci: Andrografolid, COX-2, Kanker kolorektal, Simulasi dinamika molekul, VEGFR-2

ABSTRACT

Colorectal cancer is a malignant disease that arises from the tissues of the large intestine and/or rectum. In cases of colorectal cancer, there is a significant increase in the expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in normal colorectal tissue. Elevated expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is associated with poor prognosis and increased cancer recurrence rates. Chemotherapy is one of the treatments for colorectal cancer, but anticancer drugs are antiproliferative. The sambiloto plant has medicinal benefits, and its main chemical compound is andrographolide. Andrographolide has a wide range of pharmacological aspects, including its role as an anticancer agent. In silico testing using Molecular Dynamics (MD) or molecular dynamics simulations was conducted to assess the potential of andrographolide against the Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2) receptors as anticancer targets. Based on the analysis of molecular dynamics simulations, which included Root Mean Square Fluctuation (RMSF), Root Mean Square Deviation (RMSD), hydrogen bonding, and MMGBSA calculations, andrographolide exhibited stable interactions with both COX-2 and VEGFR-2 receptors. The relatively constant RMSD values during the molecular dynamics simulation indicate stable binding. Natural ligands (AAZ for VEGFR-2 and S58 for COX-2) showed more stable interactions with their respective receptors compared to andrographolide, as evidenced by the more negative total binding energy (ΔG_{TOTAL}) calculated using MMGBSA. VEGFR-2 and COX-2 receptors are potential targets for the development of colorectal anticancer drugs, and ligands AAZ and S58 demonstrate greater potential as inhibitors compared to andrographolide.

Keywords: *Andrographolide, Colorectal cancer, COX-2, Molecular dynamics simulation, VEGFR-2.*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**Studi *In Silico* Senyawa Andrografolid Sebagai Antikanker Kolorektal Dengan Simulasi Dinamika Molekul**”.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si dan Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek atas bimbingan, nasihat, dukungan serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. apt. Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua 1 Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. apt. Dytha Andri Deswati, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis.
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
6. Kedua orang tua dan kakak tercinta serta keluarga besar yang selalu memberikan doa, dukungan, serta kasih sayangnya pada penulis disaat penulis sedang mengalami masa-masa sulit.
7. Sahabat tersayang sejak tahun 2015 yaitu Rara, yang selalu setia menemani, selalu ada untuk mendengarkan, membantu, dan memberikan semangat kepada penulis sampai sekarang.
8. Sahabat-sahabat SMA tersayang “Black Hollow”, Adek, Wide, Nasti, dan Indah yang penulis rindukan. Terima kasih atas kebersamaan, tawa, dan semangat yang kalian berikan, terutama pada saat-saat sulit. Terimakasih karena selalu ada menemani penulis sejak SMA sampai sekarang dan memberikan dukungan, motivasi dalam penyusunan skripsi ini.
9. Sahabat-sahabat perkuliahan, One, Ninis, Lina, dan Mesa. Terimakasih yang tiap harinya selalu bersama, memberikan canda tawa dan motivasi yang sama untuk lulus bersama sehingga memberikan semangat pada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
10. Seluruh rekan seperjuangan angkatan 2020 yang telah berjuang bersama dalam penyusunan skripsi ini.

Dalam penulisan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Agustus 2024
Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Penyakit Kanker	5
2.2 Kanker Kolorektal	5
2.2.1 Patofisiologi Kanker Kolorektal	6
2.2.2 Faktor Risiko Kanker Kolorektal	6
2.2.3 Klasifikasi Kanker Kolorektal.....	7
2.2.4 Tatalaksana Kanker Kolorektal	8
2.3 Antikanker	8
2.4 Andrografolid	9
2.5 <i>Cyclooxygenase (COX-2)</i>	10
2.6 <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (VEGFR-2)</i>	11
2.7 Pemodelan Protein.....	12
2.8 Simulasi Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamics</i>)	12
BAB III TATA KERJA.....	14
3.1 Alat	14

3.2	Bahan.....	14
3.3	Metode Penelitian.....	14
3.3.1	Pemodelan Protein	14
3.3.2	Simulasi Dinamika Molekuler (MD)	14
3.3.3	Analisis <i>Trajectory</i>	15
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		17
4.1	Pemodelan Protein.....	17
4.2	Simulasi Dinamika Molekul.....	18
4.2.1	Preparasi Reseptor.....	18
4.2.2	Parameterisasi Ligan	18
4.2.3	Persiapan Sistem	20
4.2.4	Minimisasi Sistem.....	20
4.2.5	Pemanasan.....	21
4.2.6	Ekuilibrasi	21
4.2.7	Produksi Simulasi Dinamika Molekul	21
4.3	Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekul	21
4.3.1	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2</i> (VEGFR-2)	22
4.3.2	<i>Cyclooxygenase-2</i> (COX-2).....	29
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....		38
5.1	Simpulan.....	38
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya	38
DAFTAR PUSTAKA		39
LAMPIRAN.....		41

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Nilai RMSF dan Struktur Asam Amino pada Ligan Andrografolid.....	26
Tabel 4.2 Nilai RMSF dan Struktur Asam Amino Pada Ligan AAZ	26
Tabel 4.3 Ikatan hidrogen yang terbentuk pada kompleks VEGFR-2- andrografolid dan VEGFR-2-Ligan AAZ	28
Tabel 4.4 Hasil Kalkulasi Energi Bebas Ikatan Sistem Ligan-Reseptor VEGFR-2	29
Tabel 4.5 Nilai RMSF dan Struktur Asam Amino pada Andrografolid	33
Tabel 4.6 Nilai RMSF dan Struktur Asam Amino pada Ligan S58	34
Tabel 4.7 Ikatan Hidrogen yang Terbentuk pada Kompleks COX-2-andrografolid dan COX-2-ligan S58.....	35
Tabel 4.8 Hasil Kalkulasi Energi Bebas Ikatan Sistem Ligan-Reseptor COX-2 .	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur 2D Andrografolid (Pubchem).....	9
Gambar 2.2 Struktur Cyclooxygenase-2 (PDB ID: 1CX2).....	10
Gambar 2.3 Struktur VEGFR-2 (PDB IDE : 1Y6A)	11
Gambar 4.1 Residu asam amino yang tidak lengkap pada reseptor VEGFR-2	17
Gambar 4.2 Hasil pemodelan reseptor VEGFR-2 (a) sebelum dilakukan pemodelan (b) setelah dilakukan pemodelan	18
Gambar 4.3 Pemisahan reseptor VEGFR-2 (1Y6A) dengan Andrografolid (AND)	19
Gambar 4.4 Pemisahan reseptor VEGFR-2 (1Y6A) dengan Ligan AAZ.....	19
Gambar 4.5 Pemisahan reseptor COX-2 (1CX2) dengan Andrografolid (AND) .	20
Gambar 4.6 Pemisahan reseptor COX-2 (1CX2) dengan Ligan S58.....	20
Gambar 4.7 Grafik RMSD reseptor VEGFR-2 pada simulasi dinamika molekul selama 100 ns	23
Gambar 4.8 Grafik RMSD andrografolid dan ligan AAZ pada simulasi dinamika molekul selama 100 ns	24
Gambar 4.9 Grafik RMSF VEGFR-2 – Andrografolid dan VEGFR-2 – Ligan AAZ pada simulasi dinamika molekul.....	25
Gambar 4.10 Kompleks VEGFR-2 – andrografolid dan posisi asam amino yang mengalami fluktuasi	25
Gambar 4.11 Kompleks VEGFR-2 – Ligan AAZ dan posisi asam amino yang mengalami fluktuasi.....	26
Gambar 4.12 Interaksi antara reseptor VEGFR-2 dan Andrografolid (a) Serta VEGFR-2 dan Ligan AAZ (b). Garis putus-putus hijau merupakan ikatan hidrogen dan garis putus-putus merah muda merupakan ikatan hidrofobik	28
Gambar 4.13 Grafik RMSD reseptor COX-2 pada simulasi dinamika molekul selama 100 ns	30
Gambar 4.14 Grafik RMSD andrografolid dan ligan S58 pada simulasi dinamika molekul selama 100 ns	31
Gambar 4.15 Grafik RMSF COX-2 – Andrografolid dan COX-2 – ligan S58 pada simulasi dinamika molekul	32
Gambar 4.16 Kompleks COX-2 – andrografolid dan posisi asam amino yang mengalami fluktuasi	33
Gambar 4.17 Kompleks COX-2 – ligan S58 dan posisi asam amino yang mengalami fluktuasi.....	34

Gambar 4.18 Interaksi antara reseptor COX-2 dan Andrografolid (a) Serta COX-2 dan Ligan S58 (b). Garis putus-putus hijau merupakan ikatan hidrogen dan garis putus-putus merah muda merupakan ikatan hidrofobik..... 36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Pemodelan Struktur VEGFR-2	42
Lampiran 2 Preparasi Reseptor VEGFR-2 dan COX-2	43
Lampiran 3 Parameterisasi Ligan.....	44
Lampiran 4 Persiapan Sistem.....	45
Lampiran 5 Penambahan Molekul Air TIP3PBOX	46
Lampiran 6 Minimisasi Sistem, Pemanasan Sistem, Ekulibrasi dan Produksi.....	47
Lampiran 7 Hasil Kalkulasi Energi Bebas Ikatan Dengan Perhitungan MM-GB...48	
Lampiran 8 Hasil Visualisasi Pada VMD	53
Lampiran 9 Alur Kerja Penelitian	55

DAFTAR PUSTAKA

- Adebayo-Gege, G.I. *et al.* (2023) 'Molecular modeling of the interactions of Curcuma longa compounds with VEGFR towards colorectal cancer drug development', *Informatics in Medicine Unlocked*, 43(June), p. 101376.
- Andreliano Yosua Rompis¹, Ni Nyoman Ayu Dewi², 1 (2019) 'Aspek Genetik Kanker Kolorektal', *Aspek Genetik Kanker Kolorektal*, 2, p. 10.
- Baroroh, S.Si., M.Biotek., U. *et al.* (2023) 'Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer', *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), p. 22.
- Baroroh, U. *et al.* (2019) 'Molecular dynamics study to improve the substrate adsorption of Saccharomycopsis fibuligera R64 alpha-amylase by designing a new surface binding site', *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 12, pp. 1–13.
- Benkert, P., Tosatto, S.C.E. and Schomburg, D. (2008) 'QMEAN: A comprehensive scoring function for model quality assessment', *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 71(1), pp. 261–277.
- Bhargavi Rathva and Shreyas V Desai (2020) 'Colorectal cancer: Etiology, pathogenesis and current treatment', *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*, 7(December 2020).
- Botteri, E. *et al.* (2008) 'Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis', *Gastroenterology*, 134(2), pp. 388–395.
- Boyle, J. (2008) 'Molecular biology of the cell, 5th edition by B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter', *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 36(4), pp. 317–318.
- Brown, J.S. *et al.* (2023) 'Updating the Definition of Cancer', *Molecular Cancer Research*, 21(11), pp. 1142–1147.
- Dekker, E. *et al.* (2019) 'Colorectal cancer', *The Lancet*, 394(10207), pp. 1467–1480.
- Diederich, M. *et al.* (2010) 'The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies', *International Journal of Cell Biology*, 2010.
- Elfita, L. *et al.* (2023) 'Studi Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Furanokumarin terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER- α) Sebagai Anti Kanker Payudara', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(3), p. 255.
- Ferlay, J. *et al.* (2021) 'Cancer statistics for the year 2020: An overview', *International Journal of Cancer*, 149(4), pp. 778–789.
- Gandhi, J. *et al.* (2017) 'Role of modulator of inflammation cyclooxygenase-2 in gammaherpesvirus mediated tumorigenesis', *Frontiers in Microbiology*, 8(MAR), pp. 1–12.
- Haggar, F.A. and Boushey, R.P. (2009) 'Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors', *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(4), pp. 191–197.

- Halimatussakdiah (2021) 'Mekanisme Reaksi Senyawa Organik', *Teknik Kimia Universitas Samudra* [Preprint], (January).
- Harris, P.A. *et al.* (2005) 'Discovery and evaluation of 2-anilino-5-aryloxazoles as a novel class of VEGFR2 kinase inhibitors', *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(5), pp. 1610–1619.
- Hasana, N. (2021) 'Metabolit Sekunder Dari Tanaman : Aplikasi dan Produksi', p. v.
- Hoesel, B. and Schmid, J.A. (2013) 'The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer', *Molecular Cancer*, 12(1), p. 1.
- Hoi, P.M. *et al.* (2015) 'Recent advances in structure-based drug design and virtual screening of VEGFR tyrosine kinase inhibitors', *Methods*, 71(C), pp. 85–91.
- Holmes, D.I. and Zachary, I. (2005) 'The VEGF family - angiogenic factors in health and disease', *Genome Biology*, 6, p. 209.
- Jalalabadi, Y. *et al.* (2018) 'Evaluating the expression of cyclooxygenase-2 enzyme by immunohistochemistry in normal and tumoral tissue before and after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer in Khorasan Province', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(3), pp. 509–515.
- Jawarkar, R.D. *et al.* (2022) 'QSAR, Molecular Docking, MD Simulation and MMGBSA Calculations Approaches to Recognize Concealed Pharmacophoric Features Requisite for the Optimization of ALK Tyrosine Kinase Inhibitors as Anticancer Leads', *Molecules*, 27(15).
- Karyawati, T. and Ruswanto (2014) 'Simulasi Dinamika Molekular Senyawa 2,6-Dimethyl-4', *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*
- Kemenkes RI (2016) 'Panduan Penatalaksanaan Kanker kolorektal', *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, p. 76.
- Kemenkes RI (2019) 'Faktor Risiko Kanker', 42(11), pp. 1–9.
- Komari, N., Hadi, S. and Suhartono, E. (2020) 'Pemodelan Protein dengan Homology Modeling menggunakan SWISS-MODEL', *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*, 2(2), pp. 65–70.
- Kreuger, J. *et al.* (2006) 'Interactions between heparan sulfate and proteins: The concept of specificity', *Journal of Cell Biology*, 174(3), pp. 323–327.
- Lemkul, J. (2019) 'From Proteins to Perturbed Hamiltonians: A Suite of Tutorials for the GROMACS-2018 Molecular Simulation Package [Article v1.0]', *Living Journal of Computational Molecular Science*, 1(1), pp. 0–53.
- Lewandowska, A. *et al.* (2022) 'Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer', *Cancer Control*, 29, pp. 1–15.
- Manuscript, A. and Cancer, C. (2015) 'Sears and Garrett (2014)', 15(3), pp. 317–328.
- Meisenberg, G. and Simmons, W.H. (2012) 'Introduction to Protein Structure', *Principles of Medical Biochemistry*, pp. 16–30.
- Mohimani, H. *et al.* (2017) 'Molecular Dynamics for all', *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148.
- Moningka, M.E.W. (2019) 'Perkembangan Terapi Kanker Terkait Senyawa Terpineol, P53 dan Caspase 3', *Jurnal e-Biomedik*, 7(1), pp. 37–43.
- Muttaqin, F.Z. (2019) 'Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction', *Journal*

- of *Pharmacopolium*, 2(2), pp. 112–121.
- Saudale, F.Z. (2020) ‘Pemodelan Homologi Komparatif Struktur 3d Protein dalam Desain dan Pengembangan Obat’, *Al-Kimia*, 8(1), pp. 93–103.
- Sayuti, M. and Nouva, N. (2019) ‘Kanker Kolorektal’, *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 5(2), p. 76.
- Schwede, T. *et al.* (2003) ‘SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server’, *Nucleic Acids Research*, 31(13), pp. 3381–3385.
- Shahneh, F.Z. *et al.* (2013) ‘Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapies’, *Human Antibodies*, 22(1–2), pp. 15–19.
- Sheng, J. *et al.* (2020) ‘The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer’, *International Journal of Medical Sciences*, 17(8), pp. 1095–1101.
- Slabinski, L. *et al.* (2007) ‘The challenge of protein structure determination—lessons from structural genomics’, *Protein Science*, 16(11), pp. 2472–2482.
- Society, A.C. (2014) ‘Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016’, *Colorectal Cancer Facts and Figures*, pp. 1–32.
- Suherlan, S., Rohayah, R. and Fakhri, T.M. (2021) ‘UJI AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA SENYAWA ANDROGRAFOLIDA DARI TUMBUHAN SAMBILOTO (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) TERHADAP HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER-2) SECARA IN SILICO’, *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), pp. 39–50.
- Sun, H. *et al.* (2023) ‘Molecular dynamics study on the role of hydrogen bonds and interfacial heat transfer between diverse silica surfaces and organic liquids’, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 208, p. 124091.
- Suryantini, N.K.M. *et al.* (2023) ‘Perforasi Kolon pada Kanker Kolon’, *Lombok Medical Journal*, 2(1), pp. 14–19.
- Sydow, J.F. *et al.* (2014) ‘Structure-based prediction of asparagine and aspartate degradation sites in antibody variable regions’, *PLoS ONE*, 9(6).
- Wang, X. *et al.* (2020) ‘Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role’, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(November), pp. 1–12.
- Warditiani, N., Widjaja, I.N.K. and Gitarini, N.M. (2022) ‘Penetapan Kadar Andrografolid dalam Isolat dari Sambiloto dengan KLT-Spektrofotodensitometri’, *CABI Compendium*, CABI Compe, pp. 1–4.
- Wu, Q.B. and Sun, G.P. (2015) ‘Expression of COX-2 and HER-2 in colorectal cancer and their correlation’, *World Journal of Gastroenterology*, 21(20), pp. 6206–6214.