

Scoping Review: Mekanisme Antimetastasis Senyawa Bawang Putih (*Allium sativum*) pada Sel Kanker Payudara

Hasani Farhan*, Maya Tejasari, Noormartany

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*hasanifarhan000@gmail.com,
noormartany@gmail.com

mayatejasari4981@gmail.com,

Abstract. Metastasis is the cause of mortality for 90% of breast cancer patients. One of the causes of metastasis is the side effects of breast cancer therapy including radiotherapy, chemotherapy, and surgery. One of the efforts to overcome these problems is to develop natural materials such as medicinal plants. Garlic (*Allium sativum*) and its compounds have been analyzed and shown various anticancer activities such as inhibiting proliferation, inducing apoptosis, and inhibiting the metastatic process. The aim of this study was to analyze research on the effect of garlic (*Allium sativum*) and its compounds on breast cancer cell metastasis. This research is a scoping review with the databases used are PubMed, Scopus, Willey Online Library, ProQuest, and EMBASE with the number of articles obtained as many as 3.935 articles. Screening results on articles that fit the inclusion criteria were 2.264 articles and exclusion criteria were 6 articles. After critical review, 6 articles were reviewed. The results of the review and analysis of the 6 articles showed that garlic (*Allium sativum*) compounds, namely ajoene, inhibit vimentin protein expression. DADS suppresses SRC/Rasa/ERK signaling and induces cell apoptosis through the mitochondrial pathway which causes a decrease in Bcl-2 and Bcl-XL expression. DATS inhibited the expression of L1CAM, VEGF-1, EMT related proteins (slug, snail, MMP-2) and decreased the activity and expression of ERK/NF- κ B/MMP-2/MMP-9. SAMC inhibited the expression of Bcl-2, Bcl-XL, and ROS. In conclusion, garlic (*Allium sativum*) compounds have antimetastatic effect on breast cancer cell metastasis.

Keywords: *Breast Cancer, Garlic, Metastatic.*

Abstrak. Metastasis merupakan penyebab kematian dari 90% pasien kanker payudara. Salah satu penyebab metastasis yaitu efek samping terapi kanker payudara termasuk radioterapi, kemoterapi, dan pembedahan. Salah satu upaya untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan mengembangkan bahan alam seperti tanaman obat. Bawang putih (*Allium sativum*) dan senyawanya telah diteliti dan menunjukkan berbagai aktivitas antikanker seperti menghambat proliferasi, induksi apoptosis, dan menghambat proses metastasis. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis penelitian tentang mekanisme antimetastasis senyawa bawang putih (*Allium sativum*) pada sel kanker payudara. Penelitian ini merupakan *scoping review* dengan database yang digunakan adalah PubMed, Scopus, Willey Online Library, ProQuest, dan EMBASE dengan jumlah artikel yang didapat sebanyak 3.935 artikel dengan artikel yang dinyatakan lulus telaah kritis yaitu sebanyak 6 artikel. Hasil Skrining pada artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 2.264 artikel dan kriteria eksklusi sebanyak 6 artikel. Setelah dilakukan telaah kritis, artikel yang di-review sebanyak 6 artikel. Hasil telaah dan analisis dari 6 artikel menunjukkan bahwa senyawa bawang putih (*Allium sativum*) yaitu ajoene menghambat ekspresi protein vimentin. DADS menekan pesinyalan SRC/Ras/ERK dan menginduksi apoptosis sel melalui jalur mitokondria yang menyebabkan penurunan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-XL. DATS menghambat ekspresi L1CAM, VEGF-1, *EMT related proteins* (slug, snail, MMP-2) dan menurunkan aktivitas dan ekspresi ERK/NF- κ B/MMP-2/MMP-9. SAMC menghambat ekspresi Bcl-2, Bcl-XL, dan ROS. Simpulan, senyawa bawang putih (*Allium sativum*) memiliki efek antimetastasis pada sel kanker payudara.

Kata Kunci: *Bawang Putih, Kanker Payudara, Metastasis.*

A. Pendahuluan

Kanker atau neoplasma merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan adanya proses perubahan secara berurutan dalam ekspresi genetik dan epigenetik pada sel kanker yang sedang berkembang.¹ Kanker payudara adalah salah satu kanker yang paling sering terjadi pada wanita dan menjadi penyebab kematian kelima diseluruh dunia.² Metastasis merupakan penyebab 90% kematian pada pasien kanker payudara.³ Metastasis diartikan sebagai proses penyebaran sel kanker dari lokasi asal ke jaringan atau organ lain yang dipicu oleh beberapa faktor baik sebelum dan sesudah diberikan terapi.⁴

Meskipun terapi kanker payudara saat ini efektif akan tetapi hasil penelitian yang dilakukan oleh Wang et al tahun 2015 melaporkan bahwa terapi kanker payudara memiliki efek samping yang luas terhadap pasien kanker payudara, salah satu efek samping terapi tersebut yaitu metastasis itu sendiri.⁵ Oleh karena itu, strategi pencegahan untuk mengurangi risiko metastasis kanker payudara perlu dikembangkan mengingat metastasis merupakan penyebab kematian utama pada pasien kanker payudara dan efek samping terapi kanker payudara juga bisa menyebabkan terjadinya metastasis.⁶

Salah satu upaya untuk menemukan antimetastasis baru adalah dengan melakukan pengkajian terhadap bahan alam seperti tanaman obat. Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan salah satu bumbu dapur yang hampir selalu digunakan pada sebagian besar makanan di Indonesia.⁷ Bawang putih (*Allium sativum*) mengandung ratusan zat fitokimia termasuk senyawa sulfur yang menyumbang 82% dari zat fitokimia pada bawang putih seperti ajoenes, *thiosulfonates (allicin)*, *sulfides: diallyl sulfide (DAS)* atau *diallyl disulfide (DADS)* atau *diallyl trisulfide (DATS)*, vinyl dithiols, dan senyawa sulfur lainnya.⁸ Berdasarkan hasil penelitian ilmiah, senyawa aktif bawang putih memiliki aktivitas antikanker seperti menekan proses inisiasi, menghambat proliferasi, induksi apoptosis, dan menghambat proses metastasis.^{9,10}

Namun dalam proses pencarian, peneliti tidak menemukan *review* yang mengulas tentang mekanisme antimetastasis senyawa bawang putih (*Allium sativum*) pada sel kanker payudara sehingga hasil penelitian yang disajikan kurang komprehensif. Oleh karena itu perlu dilakukan *review* secara sistematis penelitian-penelitian tentang mekanisme antimetastasis senyawa bawang putih (*Allium sativum*) pada sel kanker payudara.

B. Metodologi Penelitian

Fokus utama penelitian adalah mekanisme antimetastasis senyawa bawang putih (*Allium sativum*) pada sel kanker payudara.

Data diekstraksi melalui proses seleksi tiga tahap. Di tahap pertama, dilakukan pencarian data pada *database* dengan kata kunci Metastasis Breast Cancer AND Garlic OR *Allium sativum* AND Antimetastasis untuk *database PubMed*. Metastatic Breast Cancer AND Garlic OR Diallyl Sulfide OR Diallyl Trisulfide OR Diallyl Disulfide OR Allicin untuk *database Scopus* dan Willey Online Library. Metastatic Breast Cancer AND Garlic OR Diallyl Sulfide OR Diallyl Trisulfide OR Diallyl Disulfide OR Allicin AND Biomarker AND Antimetastatic untuk *database ProQuest*. (((metastatic AND breast AND cancer AND garlic OR allicin OR diallyl) AND sulfide OR diallyl) AND trisulfide OR diallyl) AND disulfide *database EMBASE*. Di tahap kedua, judul dan abstrak ditinjau berdasarkan kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah artikel yang telah diterbitkan pada jurnal Internasional yang berkaitan dengan pengaruh bawang putih (*Allium sativum*) dan senyawanya terhadap metastasis sel kanker payudara dengan *database* yang digunakan adalah *PubMed*, *Scopus*, *Willey Online Library*, *ProQuest*, dan *EMBASE*; artikel penelitian yang diterbitkan dalam rentang waktu tahun 2012–2022; tipe artikel penelitian *original research articles (Quasi Experimental In vitro)*; artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*); dan artikel berbahasa Inggris. Di tahap ketiga, kriteria eksklusi digunakan untuk menyaring artikel lebih lanjut. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak serta artikel duplikasi. Pemeriksaan kesesuaian abstrak berdasar atas PICOS (*Population*: Kultur sel kanker payudara, *Intervention*: Pemberian sediaan bawang putih dan senyawanya, *Comparison*: Kelompok yang tidak diberikan sediaan bawang putih

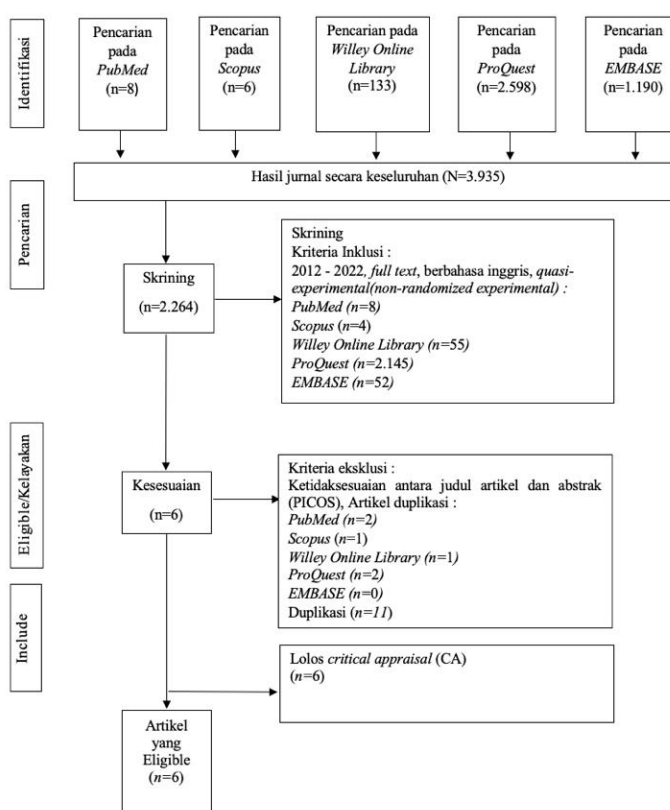
dan senyawanya, *Outcome*: Penurunan marka molekular metastasis, *Study*: Quasi *Experimental In vitro*).

Penilaian kualitas atau kelayakan pada penelitian ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Telaah kritis dilakukan oleh dua orang dengan menggunakan *checklist* yang sesuai dengan jenis penelitian yaitu quasi experimental berdasar atas <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>.

Semua data berupa artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria kelayakan yang di-review dan dianalisis secara kualitatif. Hasil keseluruhan artikel yang memenuhi syarat untuk di-review sebanyak 6 (enam) artikel.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil pencarian data mengenai mekanisme antimetastasis senyawa bawang putih (*Allium sativum*) pada sel kanker payudara pada lima *database*, yaitu *PubMed* sebanyak 8 artikel, *Scopus* sebanyak 6 artikel, *Wiley Online Library* sebanyak 133 artikel, *ProQuest* sebanyak 2.598 artikel, dan *EMBASE* sebanyak 1.190 artikel. Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 2.264 artikel dan yang termasuk dalam kriteria eksklusi sebanyak 6 artikel. Hasil uji kelayakan berdasar atas PICOS sebanyak 6 artikel. Setelah dilakukan *critical appraisal* semua artikel dinyatakan layak juga sebanyak 6 artikel. Diagram PRISMA dapat dilihat pada Gambar. 1.



Gambar 1. Diagram Prisma

Terdapat enam artikel penelitian yang telah di-review sebagai berikut.

Antimetastatic Therapies of the Polysulfide Diallyl Trisulfide against Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) via Suppressing MMP2/9 by Blocking NF- κ B and ERK/MAPK Signaling Pathways (Yuping Liu et. al. 2015). Tujuan penelitian ini menyelidiki efek dialil trisulfida (DATS) yang ditemukan dalam bawang putih pada migrasi dan invasi *triple negative breast cancer (TNBC)*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa DATS menekan metastasis Garis sel kanker payudara MDA-MB-231 dan HS 578T dengan menurunkan aktivitas dan ekspresi ERK/ NF- κ B /MMP-2/MMP-9.11

The garlic compound ajoene covalently binds vimentin, disrupts the vimentin network and exerts anti-metastatic activity in cancer cells (Catherine H.Kaschula et al. 2019). Tujuan penelitian ini menyelidiki mekanisme fitokimia senyawa ajoene turunan dari bawang putih yang menargetkan dan memodifikasi vimentin dalam metastasis sel kanker. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dansyl-ajoene menghambat invasi dan migrasi sel kanker dengan memngambat ekspresi protein vimentin.¹²

Diallyl Trisulfides, a natural histone deacetylase inhibitor, attenuate HIF-1 α synthesis and decreases Breast Cancer Metastasis (Zhonghong Wei et al. 2017). Tujuan penelitian ini menyelidiki efek senyawa turunan bawang putih seperti dialil sulfida (DAS), dialil disulfida (DADS), dan dialil trisulfida (DATS) terhadap penghambatan Histone deacetylase (HDAC) dan penghambatan proses metastasis kanker payudara. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa DATS dengan dosis dependen menghambat migrasi dan angiogenesis Sel MDA-MB-231 melalui penghambatan terhadap ekspresi L1CAM, VEGF-A, EMT-related proteins (Slug, Snail, MMP-2).¹³

Diallyl disulfide inhibits growth and metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells through inactivation of the β -catenin signaling pathway (Jing Huang et al. 2015). Tujuan penelitian ini menyelidiki aktivitas antitumor dari DADS pada *triple negative breast cancer* (TNBC). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa DADS mengambat pertumbuhan sel kanker payudara manusia MCF-7 (ER Positive) dan MDA-MB-231 (ER negatif) dengan cara memicu apoptosis melalui jalur mitokondria yang ditunjukkan oleh aktivasi Bax, penurunan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-XL.¹⁴

Antitumor mechanisms of S-allyl mercaptocysteine for breast cancer therapy (Hong Zhang et al. 2014). Tujuan penelitian ini menyelidiki mekanisme molekular dari S-allyl mercaptocysteine (SAMC) terhadap *human breast cancer cell lines*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa SAMC secara signifikan menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker payudara MCF-7 dan MBA-MD-231 melalui penghambatan ROS dan ekspresi Bcl-2.¹⁵

Diallyl Disulfide Suppresses SRC/Ras/ERK SignalingMediated Proliferation and Metastasis in Human Breast Cancer by Up-Regulating miR-34a (Xiangsheng Xiao et al. 2014). Tujuan penelitian ini untuk efek antitumor DADS senyawa turunan bawang putih terhadap kanker payudara. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa DADS menghambat proliferasi dan invasi sel kanker payudara dengan upregulasi miR-34a yang mengakibatkan supresi pesinyalan SRC/Ras/ERK.¹⁶

Metastasis kanker payudara merupakan serangkaian proses yang kompleks dimulai dari keluarnya sel kanker dari lokasi asal tumor hingga menyebar ke organ target seperti tulang, paru-paru, hati, otak, dan organ target lainnya. Adapun serangkaian proses metastasis dimulai dari invasi lokal, intravasasi dan sirkulasi ke pembuluh darah, ekstrasvasi dari pembuluh darah, survival, memulai kembali pertumbuhan, dan menetap ke organ target (Metastasis).¹⁷ Dalam setiap prosesnya terdapat marka molekular yang berperan penting dalam memainkan peran untuk perkembangan sel kanker dalam metastasis diantaranya EMT, MMPs, EREG, PTGS2, FSCN, ANGPTL-4, Src, VCAM-1, p38/ERK dan marka molekular khas lainnya.

Empat artikel yang telah ditinjau secara sistematis dengan judul Antimetastatic Therapies of the Polysulfide Diallyl Trisulfide against Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) via Suppressing MMP2/9 by Blocking NF- κ B and ERK/MAPK Signaling Pathways, Diallyl Trisulfides, a natural histone deacetylase inhibitor, attenuate HIF-1 α synthesis and decreases Breast Cancer Metastasis, Diallyl Disulfide Suppresses SRC/Ras/ERK SignalingMediated Proliferation and Metastasis in Human Breast Cancer by Up-Regulating miR-34a, dan Diallyl disulfide inhibits growth and metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells through inactivation of the β -catenin signaling pathway menunjukkan bahwa Senyawa turunan bawang putih DAS, DADS, dan DATS mampu menekan proses metastasis pada sel kanker payudara melalui beberapa mekanisme yaitu dengan menurunkan aktivitas dan ekspresi ERK/ NF- κ B /MMP-2/MMP-9, menghambat ekspresi L1CAM, VEGF-A, EMT-related proteins (Slug, Snail, MMP-2), menekan persinyalan SRC/Ras/ERK, dan menginduksi apoptosis sel kanker melalui jalur mitokondria yang dibuktikan dengan aktivasi Bax dan penurunan ekspresi

Bcl-2, Bcl-XL, dan ERK.5,9,10,18

Tabel 1. Analisis Persamaan dan Perbedaan Penelitian dengan Penelitian yang diteliti

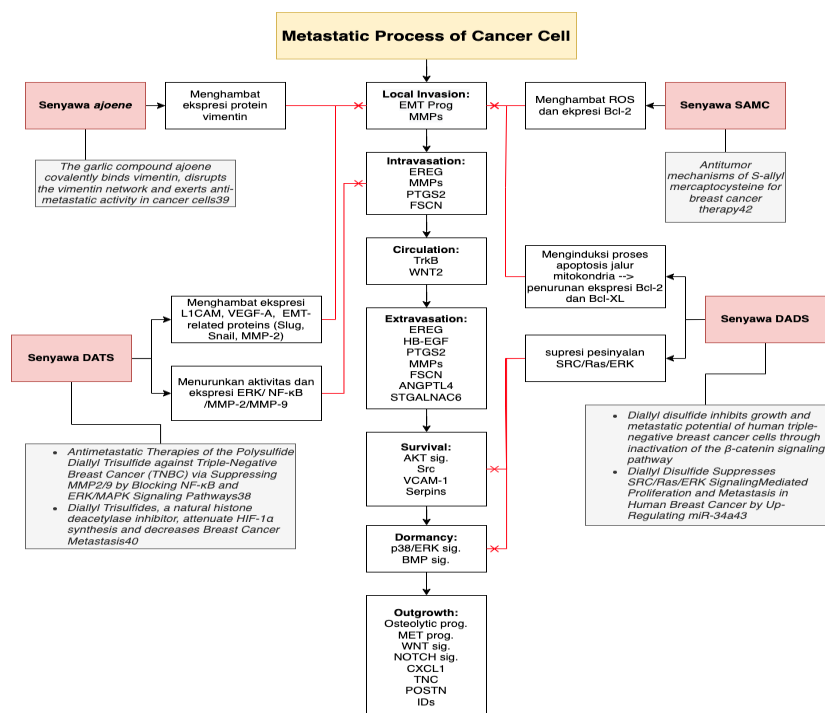
No	Judul/Penelitian	Inti Jurnal	Hasil Studi	Persamaan dan Perbedaan dengan Penelitian Penulis
1	Antimetastatic <i>Therapies of the Polysulfide Diallyl Trisulfide against Triple-Negative Breast Cancer</i> via <i>Suppressing MMP2/9 by Blocking NF-κB and ERK/MAPK Signaling Pathways</i> ⁴³	Menyelidiki efek <i>dialil trisulfida</i> (DATS) yang ditemukan dalam bawang putih pada migrasi dan invasi <i>triple negative breast cancer</i> (TNBC)	DATS menekan metastasis MDA-MB-231 dan Garis sel kanker payudara HS 578T dengan menurunkan aktivitas dan ekspresi ERK/ NF-κB /MMP-2/MMP-9	Persamaan: Menyelidiki pengaruh dan mekanisme bawang putih terhadap metastasis kanker payudara Perbedaan: Hanya menjelaskan salah satu jenis senyawa turunan dari bawang putih yaitu DATS dan Menyelidiki aktivitas antitumor terhadap <i>triple negative breast cancer</i> (TNBC)
2	<i>The garlic compound ajoene covalently binds vimentin, disrupts the vimentin network and exerts anti-metastatic activity in cancer cells</i> ⁴⁴	Menyelidiki mekanisme fitokimia senyawa ajoene turunan dari bawang putih yang menargetkan dan memodifikasi vimentin dalam metastasis sel kanker	<i>dansyl-ajoene</i> menghambat invasi dan migrasi sel kanker dengan memngambat ekspresi protein vimentin	Persamaan: Menyelidiki pengaruh dan mekanisme bawang putih terhadap penghambatan metastasis kanker payudara Perbedaan: Membahas efek ajoene terhadap metastasis kanker secara umum
3	<i>Diallyl Trisulfides, a natural histone deacetylase inhibitor, attenuate HIF-1α synthesis and decreases Breast Cancer Metastasis</i> ⁴⁵	Menyelidiki Efek Senyawa turunan bawang putih seperti <i>dialil sulfida</i> (DAS), <i>dialil disulfida</i> (DADS) dan <i>dialil trisulfida</i> (DATS) terhadap penghambatan <i>Histone deacetylase</i> (HDAC) dan penghambatan proses metastasis kanker payudara	DATS dengan dosis dependen menghambat migrasi dan angiogenesis Sel MDA-MB-231 melalui penghambatan ekspresi L1CAM, VEGF-A, EMT-related proteins (Slug, Snail, MMP-2)	Persamaan: Menganalisis pengaruh dan mekanisme senyawa turunan bawang putih terhadap metastasis kanker payudara Perbedaan: Mengetahui efek ketiga senyawa turunan bawang putih yang paling berpengaruh terhadap metastasis kanker payudara
4	<i>Diallyl disulfide</i>	Menyelidiki	DADS	Persamaan:

	<i>inhibits growth and metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells through inactivation of the β-catenin signaling pathway</i> ⁴⁶	aktivitas antitumor dari DADS pada <i>triple negative breast cancer</i> (TNBC)	mengambat pertumbuhan sel kanker payudara manusia MCF-7 (ER Positive) dan MDA-MB-231 (ER negatif) dengan cara memicu apoptosis melalui jalur mitokondria yang ditunjukkan oleh aktivasi Bax, penurunan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-XL	Menyelidiki pengaruh senyawa turunan bawang putih terhadap metastasis kanker payudara Perbedaan: Menyelidiki aktivitas antitumor terhadap <i>triple negative breast cancer</i> (TNBC) dan hanya menjelaskan salah satu jenis senyawa turunan dari bawang putih yaitu DATS
5	<i>Antitumor mechanisms of S-allyl mercaptocysteine for breast cancer therapy</i> ⁴¹	Menyelidiki mekanisme molekular dari <i>S-allyl mercaptocysteine</i> (SAMC) terhadap <i>human breast cancer cell lines</i> .	SAMC secara signifikan menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker payudara MCF-7 dan MBA-MD-231 melalui penghambatan ROS, ekspresi Bcl-2, dan Bcl-XL	Persamaan: Menyelidiki mekanisme bawang putih terhadap penghambatan metastasis kanker payudara Perbedaan: Hanya menjelaskan salah satu jenis senyawa turunan dari bawang putih yaitu SAMC
6	<i>Diallyl Disulfide Suppresses SRC/Ras/ERK Signaling Mediated Proliferation and Metastasis in Human Breast Cancer by Up-Regulating miR-34a</i> ⁴⁷	Menyelidiki efek antitumor DADS senyawa turunan bawang putih terhadap kanker payudara	DADS menghambat proliferasi dan invasi sel kanker payudara dengan upregulasi miR-34a yang mengakibatkan supresi pesinyalan SRC/Ras/ERK	Persamaan: Menyelidiki pengaruh bawang putih terhadap kanker payudara Perbedaan: Hanya menjelaskan salah satu jenis senyawa turunan dari bawang putih yaitu DADS

Hasil jurnal yang telah ditinjau secara sistematis dengan judul *Antitumor mechanisms of S-allyl mercaptocysteine for breast cancer therapy* menunjukkan bahwa senyawa turunan bawang putih yaitu SAMC secara signifikan terbukti dapat menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker payudara dengan cara mengambat ROS dan ekspresi Bcl-2 yang berperan penting dalam proses metastasis kanker payudara.¹⁵

Hasil analisis jurnal yang berjudul *The garlic compound ajoene covalently binds*

vimentin, disrupts the vimentin network and exerts anti-metastatic activity in cancer cells juga meneliti senyawa turunan bawang putih yaitu dansyl ajoene dan menilai efeknya terhadap sel kanker payudara. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa dansyl ajoene memiliki kemampuan untuk menghambat invasi dan migrasi sel kanker melalui penghambatan ekspresi protein vimentin yang berperan dalam progresi sel kanker.¹²



Gambar 2. Hasil Review Penelitian

D. Kesimpulan

Berdasar atas hasil pencarian data 6 artikel yang telah di-review. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa ajoene menghambat ekspresi protein vimentin. Senyawa DADS menekan pesinyalan SRC/Rasa/ERK dan menginduksi apoptosis sel melalui jalur mitokondria yang menyebabkan penurunan ekspresi Bcl-2 dan Bcl-XL. Senyawa DATS menghambat ekspresi L1CAM, VEGF-1, EMT related proteins(slug, snail, MMP-2) dan menurunkan aktivitas dan ekspresi ERK/NF-κB/MMP-2/MMP-9. SAMC menghambat ekspresi Bcl-2, Bcl-XL, dan ROS. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa bawang putih (*Allium sativum*) memiliki efek antimetastasis pada sel kanker payudara.

Saran yang dapat diberikan peneliti kepada Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan Kementerian Kesehatan untuk menilai lebih lanjut manfaat dan aktivitas antikanker pada bawang putih sehingga bawang putih (*Allium sativum*) dan senyawanya dapat dikembangkan sebagai terapi metastasis pada pasien kanker payudara.

Acknowledge

Peneliti ucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Yuniarti L, Kharisma Y, Respati T, Tejasari M. Halal critical point analysis of bajakah wood (*spatholobus littoralis* hassk) nano particle as anticancer agent. *Global Medical and Health Communication (GMHC)*. 2021;9(2):81–7.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, dkk. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.

- [3] Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Chinese Pharmaceutical Association*; 2015;5(5):402–18.
- [4] Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, dkk. Systems biology of cancer metastasis. *Cell Press J.* 2019;9(2):109–27.
- [5] Pillai US, Kayal S, Cyriac S, Nisha Y, Dharanipragada K, Kamalanathan SK, dkk. Late effects of breast cancer treatment and outcome after corrective interventions. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(9):2673–9.
- [6] Wang RA, Lu YY, Fan DM. Reasons for cancer metastasis: a holistic perspective (review). *Mol Clin Oncol.* 2015;3(6):1199–202.
- [7] Indonesia. Undang-Undang Nomor 14 Tahun 2022 tentang Penarikan dan Pemusnahan Obat yang Tidak Memenuhi Standar dan/atau Persyaratan Keamanan, Khasiat, Mutu, dan Label. *Berita Negara RI Tahun 2022 Nomor 647.* Menteri Hukum dan Hak Asasi Negara. Jakarta.
- [8] Al-Snafi AE. Pharmacological effects of allium species grown in Iraq. an overview. *Int J Pharma Health Care Res.* 2013;1(4):132–47.
- [9] McGrowder DA, Miller FG, Nwokocha CR, Anderson MS, Wilson CC, Vaz K, dkk. Medicinal herbs used in traditional management of breast cancer: mechanisms of action. *Medicines.* 2020;7(8):47.
- [10] Imran M, Salehi B, Sharifi RJ, Gondal TA, Saeed F, Imran A, dkk. Kaempferol: a key emphasis to its anticancer potential. *Mol MDPI.* 2019;24(12): 1–16.
- [11] Liu Y, Zhu P, Wang Y, Wei Z, Tao L, Zhu Z, dkk. Antimetastatic therapies of the polysulfide diallyl trisulfide against triple-negative breast cancer (TNBC) via suppressing MMP2/9 by blocking NF- κ B and ERK/MAPK signaling pathways [internet] 2015 (diunduh 2 Februari 2022). Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4415928/>.
- [12] Kaschula CH, Tuveri R, Ngarande E, Dzobo K, Barnett C, Kusza DA, dkk. The garlic compound ajoene covalently binds vimentin, disrupts the vimentin network and exerts anti-metastatic activity in cancer cells. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1–16.
- [13] Wei Z, Shan Y, Tao L, Liu Y, Zhu Z, Liu Z, dkk. Diallyl trisulfides, a natural histone deacetylase inhibitor, attenuate HIF-1 α synthesis, and decreases breast cancer metastasis. *Mol Carcinog.* 2017;56(10):2317–31.
- [14] Huang J, Yang B, Xiang T, Peng W, Qiu Z, Wan J, dkk. Diallyl disulfide inhibits growth and metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells through inactivation of the β -catenin signaling pathway. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(6):1063–75.
- [15] Zhang H, Wang K, Lin G, Zhao Z. Antitumor mechanisms of S-allyl mercaptocysteine for breast cancer therapy. *BMC Complement Altern Med.* 2014;270(14):1–12.
- [16] Xiao X, Chen B, Liu X, Liu P, Zheng G, Ye F, dkk. Diallyl disulfide suppresses SRC/Ras/ERK signaling-mediated proliferation and metastasis in human breast cancer by up-regulating miR-34a [internet] 2014 (diunduh 2 Februari 2022). Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232521/>.
- [17] Jin X, Mu P. Targeting breast cancer metastasis. *Basic Clin Reasearch.* 2015;9(1):23–34.
- [18] Nakonieczna S, Grabarska A, Kukula-koch W. The potential anticancer activity of phytoconstituents against gastric cancer—a review on in vitro, in vivo, and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1–27.
- [19] Ilham Malik Fajar, Y. H. (2021). Karakteristik Usia, Gambaran Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat Periode Januari 2018 - Oktober 2020. *Jurnal Riset Kedokteran*, 85-91.