

STUDI BIOAVAILABILITAS DAN *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA FENOLIK *Ocimum sanctum* L. SEBAGAI INHIBITOR RESEPTOR ESTROGEN ALFA PADA SEL KANKER PAYUDARA

BIOAVAILABILITY AND MOLECULAR DOCKING STUDY OF PHENOLIC COMPOUNDS OF *Ocimum sanctum* L. AS ESTROGEN RECEPTOR ALPHA INHIBITOR IN BREAST CANCER CELL LINE

Fawwaz Muhammad Fauzi^{1*}, Yusfia Urwatul Wutsqa¹, Nur Azizah Rohmatika¹

¹ Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan KHAS Kempek, Gempol, Kab. Cirebon 45161

*Korespondensi: fawwazmuh@stikeskhas.ac.id

ABSTRAK

Salah satu pendekatan dalam pengobatan kanker payudara adalah dengan penggunaan tamoksifen sebagai inhibitor reseptor estrogen alfa (RE- α). Namun penggunaan tamoksifen dapat menimbulkan efek samping seperti pendarahan, penggumpalan darah bahkan meningkatnya resiko kanker endometrium, sehingga perlu dikembangkan inhibitor RE- α alternatif dari senyawa bahan alam. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi senyawa fenolik dari Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) sebagai inhibitor RE- α menggunakan metode in silico.

Metode in silico digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang memiliki potensi tertentu dengan selektivitas yang lebih tinggi menggunakan simulasi komputer. Pengumpulan senyawa fenolik pada *O. sanctum* L. menggunakan database Knapsack, prediksi bioavailabilitas menggunakan webserver SwissADME dan molecular docking menggunakan software PLANTS dengan target protein RE- α (PDBID: 3ERT).

Sebanyak 26 senyawa dari total 40 senyawa fenolik yang telah teridentifikasi memiliki bioavailabilitas yang baik. Lima diantaranya diprediksi memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi inhibitor RE- α karena memiliki skor docking yang rendah, yakni Tulsinol A, B, C, D dan G memiliki skor docking berturut-turut sebesar -91,304; -106,970; -104,923; -105,862 dan -89,059. Beberapa senyawa tersebut memiliki interaksi protein-ligan yang sama dengan 4-OHT dan native ligand estradiol yang diduga memiliki peran dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara.

Kata kunci: *O. sanctum* L., Reseptor Estrogen Alfa (RE- α), bioavailabilitas, molecular docking

ABSTRACT

One approach to treating breast cancer is the use of tamoxifen as an estrogen receptor alpha (RE- α) inhibitor. However, the use of tamoxifen can cause side effects such as bleeding, and blood coagulation, and even increase the risk of endometrial cancer, so it is necessary to develop alternative ER- α inhibitors from natural compounds. This research aimed to predict the potential of phenolic compounds from basil (*Ocimum sanctum* L.) as ER- α inhibitors were used in silico methods.

The in silico method was used to identify compounds that have a certain potential with higher selectivity using computer simulations. Collection of phenolic compounds in *O. sanctum* L. used the Knapsack database, bioavailability prediction used the SwissADME webserver, and molecular docking used PLANTS software with the RE- α protein target (PDBID: 3ERT).

A total of 26 compounds out of a total of 40 phenolic compounds that have been identified have good bioavailability. Five of them are predicted to have the potential to be developed into ER- α inhibitors because they have a low docking score, namely Tulsinol A, B, C, D and G have a docking score of -91.304; -106,970; -104,923; -105,862 and -89,059 respectively. Some of these compounds have the same protein-ligand interactions as 4-OHT and the native ligand estradiol which is thought to have a role in inhibiting the growth of breast cancer cells.

Keywords: *O. sanctum* L., Estrogen Receptor Alpha (ER- α), bioavailability, molecular docking

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker nomor dua yang paling banyak di derita wanita di dunia. Data IARC (2024) menunjukkan bahwa prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 209.748 dalam lima tahun terakhir dan tingkat kematiannya sebanyak 14,4%. Reseptor estrogen alfa (RE- α) adalah salah satu protein yang berperan pada kasus-kasus kanker payudara. Aktivasi reseptor ini oleh estrogen dianggap berperan penting dalam peningkatan proliferasi, sehingga RE- α dijadikan target terapi dalam pengobatan kanker payudara (Farzaneh dan Zarghi, 2016).

Tamoksifen merupakan *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs) yang bekerja sebagai antagonis RE- α yang umum digunakan dalam terapi kanker payudara (Ellis dkk, 2015). Namun penggunaan tamoksifen diketahui memiliki beberapa efek samping yang berbahaya seperti peningkatan resiko kanker endometrium hingga dua kali lipat, pendarahan vagina, gejala depresi dan penggumpalan darah (Abdmouleh dkk, 2020). Maka alternatif pencarian kandidat obat baru untuk terapi kanker payudara dapat diupayakan melalui kajian terhadap senyawa-senyawa yang berasal dari bahan alam.

Kemangi (*Ocimum sanctum* L.) merupakan tanaman yang banyak tumbuh di daerah tropis seperti di Indonesia. Tanaman ini lazim dimanfaatkan sebagai sayur atau lalapan. Selain itu, *O. sanctum* L. juga mempunyai khasiat mengatasi batuk, demam, sakit kepala, dan lain-lain (Chowdhury dan Koike, 2010; Rahman dkk, 2013). *Ocimum sanctum* L. baik dalam bentuk ekstrak maupun senyawanya telah dilaporkan memiliki aktivitas farmakologis seperti antikanker, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antimikroba, antistress, leishmanicidal, mosquitocidal dan radiative protector. Beberapa metabolit sekunder yang terkandung dalam *O. sanctum* L. adalah fenolik sederhana, polifenol (flavonoid, kumarin, neolignan), minyak atsiri, triterpenoid, seskuiterpenoid, steroid, glikosida dan cerebroside (Singh dan Chaudhuri, 2018).

Berdasarkan data-data tersebut, penelitian ini dilakukan untuk memprediksi interaksi senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada *O. sanctum* L. sebagai inhibitor RE- α dengan metode *in silico*. Metode *in silico* yang digunakan meliputi prediksi bioavailabilitas dengan webserver SwissADME, *molecular docking* dengan *software* PLANTS dan visualisasi dengan *software* Discovery Studio Visualizer 2021 untuk mengkaji model interaksi senyawa dengan protein dari skor *docking* dan interaksi protein-ligannya, sehingga didapatkan profil senyawa kandidat untuk antikanker payudara. Metabolit sekunder yang dijadikan objek penelitian ini dikhususkan pada kelompok fenolik karena memiliki peran penting dalam aktivitas antikanker (Nagaprashantha dkk, 2011).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *in silico* berupa simulasi dan pemodelan molekuler dengan *software* tertentu yang merupakan bagian dari *Structure Base Drug Design* (SBDD) untuk mengetahui potensi senyawa fenolik pada *O. sanctum* L. sebagai inhibitor RE- α pada sel kanker payudara.

Alat

Hardware yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat laptop Lenovo Slim 3, *processor* AMD Ryzen 5 4000 series, sistem operasi Windows 11 Home 64-bit, RAM 8 GB. *Software* yang digunakan pada penelitian ini adalah PLANTS, MarvinSketch, YASARA, Discovery Studio Visualizer 2021 dan *webserver* SwissADME.

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur 3D target RE- α yang terkompleks dengan ligan 4-OHT (PDBID: 3ERT) dari *webserver* RCSB (<https://www.rcsb.org/structure/3ERT>) dengan resolusi 1,90 Å, Senyawa fenolik dari *O. sanctum* L. dari database Knapsack (http://www.knapsackfamily.com/knapsack_core/).

Prediksi Bioavailabilitas

Kode *simplified molecular-input line-entry system* (SMILES) senyawa fenolik *O. sanctum* L. dari database Knapsack di input ke dalam *webserver* SwissADME untuk mendapatkan data bioavailabilitas dengan visualisasi metode *Boiled-Egg* (Daina dan Zoete, 2016; Daina dkk, 2017). Senyawa yang terakumulasi di dalam *boiled-egg* dilanjutkan pada studi *molecular docking*.

Molecular Docking

Validasi metode dilakukan terlebih dahulu sebelum melakukan *molecular docking* dengan beberapa tahapan, yaitu preparasi protein dan *ref_ligand*, serta *redocking*. Preparasi protein dan *ref_ligand* dilakukan dengan cara membuka file PDB 3ERT pada aplikasi YASARA, dihilangkan molekul airnya dan ditambahkan atom hidrogen kedalam kompleks makromolekul. Ligan asli kemudian dihapus sedangkan protein target dibiarkan dan disimpan dengan format mol2. Ligan asli dipreparasi pada aplikasi MarvinSketch dengan

protonasi pada pH 7,4 dan dibuat 10 konformasi yang selanjutnya dilakukan *redocking* dengan aplikasi PLANTS. Radius koordinat pusat ikatan ditampilkan dan dilakukan analisis RMSD. Metode *docking* dianggap valid apabila RMSD <2 Å.

Senyawa fenolik dari *O. sanctum* L. yang lolos pada prediksi *Boiled-Egg* dipreparasi strukturnya dengan aplikasi MarvinSketch dan dilakukan *docking* dengan PLANTS seperti pada tahap validasi. *Docking* juga dilakukan terhadap ligan alami estradiol. Skor *docking* yang didapatkan dari estradiol, 4-OHT dan senyawa fenolik *O. sanctum* L. dibandingkan untuk menentukan ikatan protein-ligan yang paling stabil. Skor *docking* terendah menunjukkan kompleks ikatan yang paling stabil. Visualisasi hasil *docking* kemudian dilakukan dengan software Discovery Studio Visualizer 2021 untuk melihat interaksi residu asam amino dan ligan secara 2D maupun 3D.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa Fenolik dari *O. sanctum* L.

Tabel I. Daftar Senyawa Fenolik dari *O. sanctum* L.

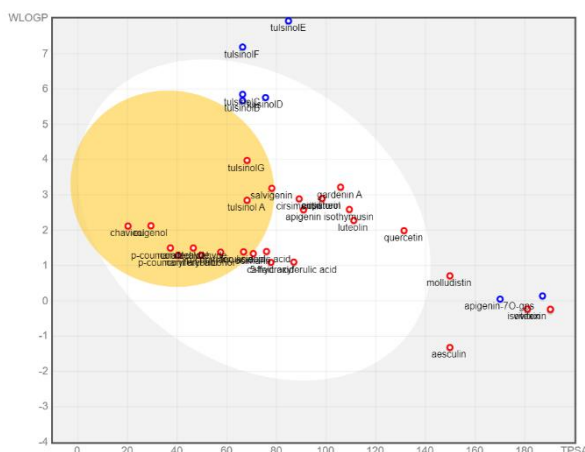
No	Nama Senyawa	Kelompok Senyawa
1	p-Coumaric acid	
2	p-Coumaryl alcohol	
3	Coniferyl alcohol	
4	Caffeic acid	
5	Eugenol	
6	Chavicol	Fenolik sederhana
7	Coniferaldehyde	
8	Ferulic acid	
9	Sinapic acid	
10	5-Hydroxyferulic acid	
11	p-Coumaraldehyde	
12	Ocimarin	Kumarin
13	Apigenin 7-O-β-D-glucopyranoside	
14	Apigenin	
15	Galuteolin	
16	Molludistin	
17	Tulsinol A	
18	Vitexin	
19	Isovitexin	
20	Vicenin 2	
21	Luteolin	
22	Orientin	
23	Apigenin 7-O-glucuronide	Flavonoid
24	Isoorientin	
25	Luteolin 7-O-glucuronide	
26	Aesculin	
27	Quercetin	
28	Isothymusin	
29	Cirsimaritin	
30	Salvigenin	
31	Cirsilineol	
32	Eupatorin	
33	Gardenin A	
34	Luteolin 5-O-glucoside	
35	Tulsinol B	
36	Tulsinol C	
37	Tulsinol D	
38	Tulsinol E	Neolignan
39	Tulsinol F	
40	Tulsinol G	

Terdapat 40 senyawa fenolik *O. sanctum* L. yang didapatkan dari *webservice* Knapsack terdiri dari beberapa senyawa fenolik sederhana, kumarin, flavonoid dan neolignan seperti yang ditunjukkan pada Tabel I.

Prediksi Bioavailabilitas

Bioavailabilitas adalah parameter untuk menentukan apakah suatu senyawa kandidat obat mampu diabsorpsi didalam tubuh (Anggraeni dkk, 2023). Sehingga, prediksi bioavailabilitas penting untuk dilakukan. Prediksi bioavailabilitas dilakukan dengan menggunakan *webservice* SwissADME, mencakup 6 parameter bioavailabilitas (lipofilisitas, polaritas, ukuran partikel, kelarutan, fleksibilitas dan saturasi) yang terintergrasi dengan metode *Boiled-Egg* (Daina dkk, 2017).

Metode *Boiled-Egg* digunakan untuk memprediksi absorpsi gastrointestinal dan penetrasi sawar darah otak suatu senyawa yang berguna untuk penemuan dan pengembangan obat baru. Senyawa yang berada pada lingkaran putih merupakan senyawa yang dapat diabsorpsi pada saluran pencernaan, sedangkan senyawa yang berada pada zona kuning diprediksi mampu menembus sawar darah otak (Daina dan Zoete, 2016). Hasil metode klasifikasi *Boiled-Egg* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pemodelan *Boiled-Egg*

Senyawa fenolik dari *O. sanctum* L. yang terlokalisasi pada lingkaran putih berikut kuning diprediksi memiliki bioavailabilitas yang tinggi dan merupakan senyawa yang selanjutnya akan dilakukan *docking* terhadap protein target. Tabel II menunjukkan bahwa terdapat 26 senyawa dari total 40 senyawa yang diprediksi memiliki bioavailabilitas tinggi dan memenuhi aturan Lipinski. Artinya 26 senyawa tersebut terprediksi dapat melalui absorpsi gastrointestinal dan menembus sawar darah otak. Absorpsi gastrointestinal dan penetrasi sawar darah otak merupakan tahapan farmakokinetik yang sangat krusial bagi suatu kandidat obat dapat mencapai target aksinya (Daina dan Zoete, 2016).

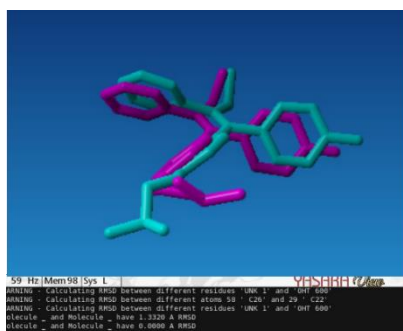
Tabel II. Daftar Senyawa Fenolik dari *O. sanctum* L. yang lolos dari aturan Lipinski dan Pengklasifikasian *Boiled-Egg*

No	Prediksi Bioavailabilitas	Total Senyawa	Nama Senyawa
1	Tinggi	26	p-Coumaric acid, p-Coumaryl alcohol, Coniferyl alcohol, Caffeic acid, Eugenol, Chavicol, Coniferaldehyde, Ferulic acid, Sinapic acid, 5-Hydroxyferulic acid, p-Coumaraldehyde, Ocimarin, Apigenin, Tulsinol A, Luteolin, Quercetin, Isothymusin, Cirsimaritin, Salvigenin, Cirsilineol, Eupatorin, Gardenin A, Tulsinol B, Tulsinol C, Tulsinol D, Tulsinol G
2	Rendah	9	Tulsinol E, Tulsinol F, Molludistin, Aesculin, Galuteolin, Apigenin 7-O- β -glucopyranoside, Apigenin 7-O- β -glucuronide, Vitexin, Isoviteixin

Molecular Docking

Molecular docking diawali dengan melakukan validasi metode melalui proses *redocking* ligan alami dari protein RE- α (3ERT) untuk membuktikan bahwa protein 3ERT yang telah diunduh adalah valid dan dapat digunakan untuk proses *docking*. Parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*) digunakan untuk tahap

validasi. Jika nilai RMSD kurang dari 2,0 Å, maka hasil *docking* dapat dikatakan valid (Purnomo, 2013). Semakin kecil nilai RMSD, maka konformasi ligan yang diprediksikan juga dapat dianggap baik karena semakin mendekati konformasi aslinya.



Gambar 2. Validasi metode 3ERT dengan 4-OHT

Validasi dilakukan dengan tiga tahapan, yaitu preparasi protein dan ref_ligand, preparasi ligan dan *redocking*. Molekul air dihilangkan pada saat preparasi protein dan ref_ligand agar meringankan kinerja *hardware* saat proses *docking* (Sabandar dkk, 2023). Selanjutnya, preparasi ligan dengan pengaturan protonasi pH 7,4 dilakukan untuk penyesuaian dengan pH tubuh manusia. Hasil validasi pada Gambar 2 menunjukkan bahwa protein dengan kode PDB 3ERT tersebut valid dengan nilai RMSD 1,3320 Å sehingga dapat digunakan pada tahap *docking* selanjutnya.

Tabel III. Skor *Docking* Senyawa Fenolik *O. sanctum* L., 4-OHT dan Estradiol

No	Nama senyawa	Skor <i>docking</i>	Jumlah asam amino terikat
1	p-Coumaric acid	-62,979	2
2	p-Coumaryl alcohol	-64,803	3
3	Coniferyl alcohol	-66,166	3
4	Caffeic acid	-68,820	2
5	Eugenol	-67,524	7
6	Chavicol	-63,999	7
7	Coniferaldehyde	-63,223	4
8	Ferulic acid	-63,438	6
9	Sinapic acid	-64,393	7
10	5-Hydroxyferulic acid	-64,442	6
11	p-Coumaraldehyde	-64,976	4
12	Ocimarin	-67,182	9
13	Apigenin	-78,429	7
14	Tulsinol A	-91,303	9
15	Luteolin	-81,024	7
16	Quercetin	-72,645	5
17	Isothymusin	-65,696	11
18	Cirsimaritin	-60,487	9
19	Salvigenin	-74,420	11
20	Cirsilineol	-73,279	14
21	Eupatorin	-74,478	12
22	Gardenin A	-66,158	12
23	Tulsinol B	-106,970	15
24	Tulsinol C	-104,923	17
25	Tulsinol D	-105,862	14
26	Tulsinol G	-89,059	14
27	4-OHT	-101,988	5
28	Estradiol	-85,972	8

Molecular docking dilakukan pada 26 senyawa fenolik *O. sanctum* L., 4-OHT dan *native ligand* estradiol dan 4-OHT sebagai pembandingan yang sebelumnya telah dipreparasi terhadap protein RE- α (3ERT)

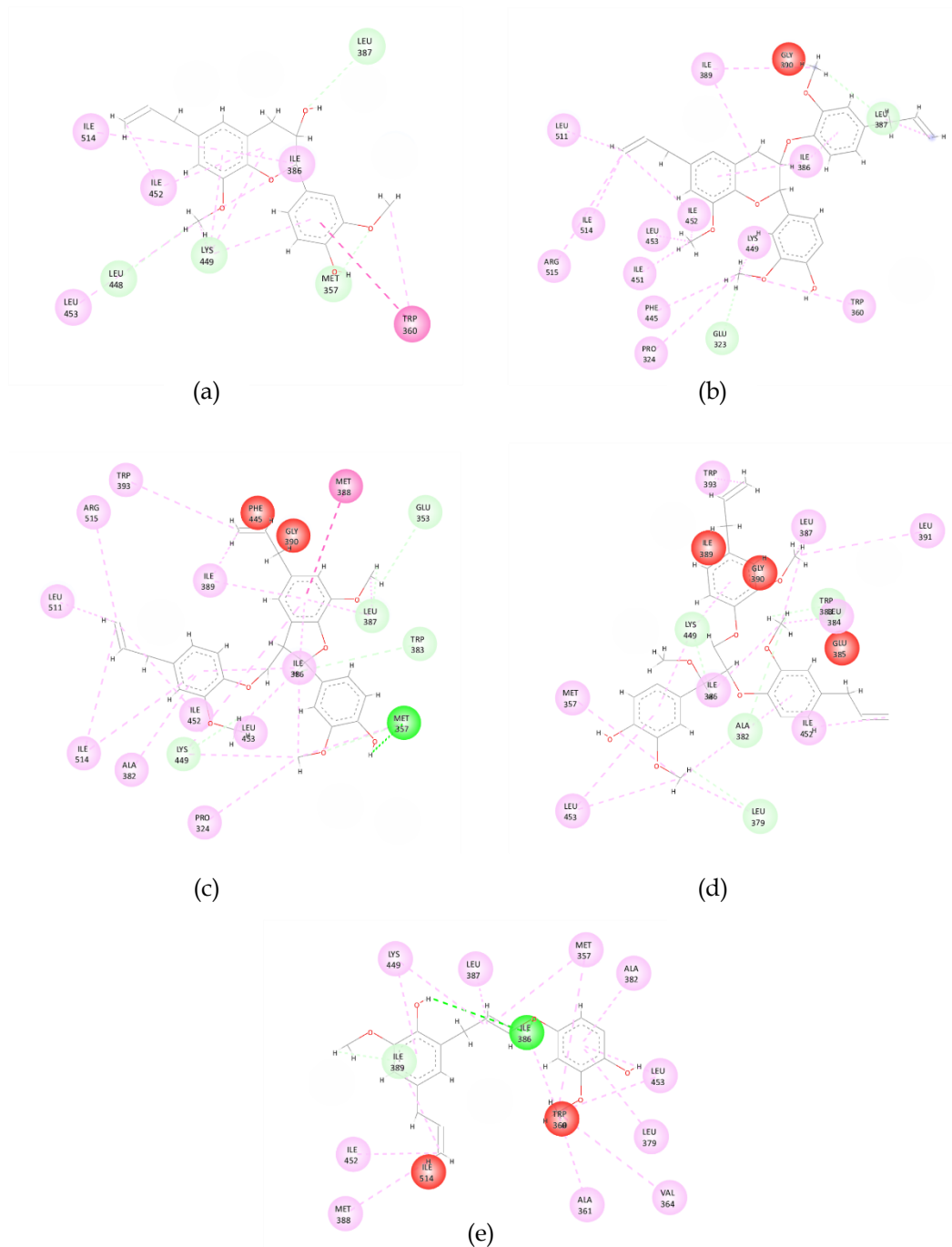
dengan menggunakan PLANTS. PLANTS merupakan metode *docking* yang terinspirasi dari perilaku semut yang mampu menemukan jalur terpendek antara sarang dan sumber makanan. Dalam kasus *docking*, koloni semut artifisial digunakan untuk menemukan konformasi minimum energi terendah dengan probabilitas paling tinggi (Purnomo, 2019).

Tabel IV. Residu Interaksi antara Senyawa Fenolik *O. sanctum* L., 4-OHT dan Estradiol terhadap RE- α (3ERT)

No	Nama Senyawa	Interaksi Asam Amino	
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
1	p-Coumaric acid	-	Ile389, Ile452
2	p-Coumaryl alcohol	Leu384	Ile389, Ile452
3	Coniferyl alcohol	Lys449, Trp383	Ile389
4	Caffeic acid	Glu385	Ile452
5	Eugenol	Lys449	Ile389, Ile452, Ile514, Ile386, Trp360, Lys449
6	Chavicol	Lys449	Ile386, Ile389, Ile452, Ile514, Ile389, Ile452
7	Coniferaldehyde	Leu448	Ile389, Lys449, Ile452
8	Ferulic acid	Gly390, Lys449, Leu384	Ile389, Lys449, Ile452
9	Sinapic acid	-	Met388, Ile389, Ile452, Ile514, Ile386, Trp360, Phe445
10	5-Hydroxyferulic acid	Lys449, Gly390, Leu387	Ile389, Lys449, Ile452
11	p-Coumaraldehyde	Lys449, Leu384	Ile389, Ile452
12	Ocimarin	Ala382, Trp383, Trp360	Phe445, Ile386, Lys449, Ile452, Ile389, Ile452
13	Apigenin	Leu391, Arg394, Lys449, Ile452	Ile389, Lys449, Ala382
14	Tulsinol A	Met357, Leu387, Leu448	Trp360, Lys449, Ile452, Ile386, Leu453, Ile514
15	Luteolin	Leu391, Arg394, Lys449	Trp360, Ala382, Ile389, Lys449
16	Quercetin	-	Phe445, Ile389, Ala382, Lys449, Ile452
17	Isothymusin	Trp383, Ala382	Leu379, Ile386, Met357, Leu384, Ile387, Trp383, Met357, Lys449, Ile452
18	Cirsimaritin	Trp383, Arg515	Ile452, Trp360, Ile389, Pro324, Lys449, Phe445, Ala382
19	Salvigenin	Trp383, Glu353	Ile451, Leu511, Ile389, Lys449, Leu387, Phe445, Ala382, Met357, Ile452
20	Cirsilineol	Met388, Trp383, Phe455, Lys449	Ala382, Ile389, Lys449, Leu453, Met357, Ile386, Leu453, Trp360, Ile514, Ile452
21	Eupatorin	Trp383, Leu511, Glu323	Ile452, Trp360, Ile514, Arg515, Lys449, Phe445, Ala382, Ile386, Ile389
22	Gardenin A	Glu385, Ile389, Phe445, Leu379	Ile389, Ile452, Ile386, Lys449, Leu387, Met357, Trp383, Phe435
23	Tulsinol B	Glu323, Leu387	Ile389, Pro324, Lys449, Leu387, Ile452, Leu511, Ile514, Arg515, Ile451, Leu453, Trp360, Phe445, Ile386
24	Tulsinol C	Met357, Trp383, Glu353, Lys449	Met388, Lys449, Pro324, Met357, Ile386, Ile389, Leu387, Leu453, Leu511, Ile514, Arg515, Trp393, Ala382
25	Tulsinol D	Lys449, Leu379, Ala382	Ala382, Met357, Leu379, Leu453, Leu384, Ile386, Leu387, Ile452, Leu391, Trp393, Lys449
26	Tulsinol G	Ile386, Ile389	Met357, Ala361, Lys449, Val364, Ile386, Leu453, Leu387, Met388, Ile389, Ile452, Leu379, Ala382
27	4-OHT	Glu323	Ile452, Ile514, Ile389, Lys449
28	Estradiol	Ser518	Trp383, Leu384, Ala382, Lys449, Ile452, Ile386, Ile389, Trp360

Senyawa dengan skor *docking* yang lebih kecil dari skor *docking native ligand* atau ligan pembanding merupakan senyawa dengan skor *docking* yang baik dan berpotensi sebagai inhibitor (Purnomo, 2019). Hasil *docking* menunjukkan bahwa satu senyawa flavonoid, yaitu Tulsinol A (-91,303) dan empat senyawa neolignan, yaitu Tulsinol B (-106,970), C (-104,923), D (-105,862) dan G (-89,059) menunjukkan skor *docking* yang lebih baik dibandingkan dengan *native ligand* estradiol (-85,972) dan 4-OHT (-101,988). Skor *docking* lebih lengkap ditunjukkan pada Tabel III.

Visualisasi dari hasil *docking* dilakukan untuk melihat dan menganalisis interaksi antara ligan dan residu-residu asam amino dari protein pada area ikatan (*binding site*) dalam bentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik (Sari dkk, 2020). Adanya kesamaan interaksi protein-ligan antara *native ligand* dan senyawa uji dapat diduga berperan dalam aktivitas inhibisinya terhadap sel kanker payudara (Sabandar dkk, 2023).



Gambar 3. Visualisasi Interaksi 2D Asam Amino RE- α dengan ligan: (a) Tulsinol A, (b) Tulsinol B, (c) Tulsinol C, (d) Tulsinol D dan (e) Tulsinol G

Hasil visualisasi pada Tabel IV menunjukkan senyawa Tulsinol A, B, C, D dan G memiliki ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik yang lebih banyak dibandingkan estradiol maupun 4-OHT. Selain itu, terdapat beberapa kemiripan residu asam amino yang berinteraksi dengan kelima senyawa tersebut apabila dibandingkan terhadap estradiol dan 4-OHT dan dapat diduga berpotensi sebagai inhibitor RE- α . Interaksi 2D ditunjukkan pada Gambar 3.

Tulsinol A-G merupakan senyawa yang telah diisolasi dari fraksi etil asetat daun *O. sanctum* L. dan dilaporkan memiliki aktivitas *leishmanicidal* yang cukup baik (Suzuki dkk, 2007). Penelitian ini telah menunjukkan potensi baru kelima senyawa tersebut yang diprediksi secara *in silico* memiliki aktivitas antikanker payudara.

KESIMPULAN

Senyawa Tulsinol A, B, C, D dan G diprediksi memiliki potensi sebagai inhibitor Reseptor Estrogen Alfa (RE- α) karena senyawa-senyawa tersebut memiliki skor *docking* yang lebih rendah dibandingkan *native ligand* estradiol maupun 4-OHT dan beberapa diantaranya memiliki interaksi protein-ligan yang sama dengan 4-OHT dan estradiol.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdmouleh, F., El Arbi, M., Saad, H.B., Jellali, K., Ketata, E., Amara, I.B., Pigeon, P., Hassen, H.B., Top, S., Jaouen, G., Hammami, R., Ali, M.B., & Gupta, G.K. 2020. Antimicrobial, Antitumor and Side Effects Assessment of a New Synthesized Tamoxifen Analog. *Cur. Top. In Med. Chem* 20 (25).
- Anggraeni, A.D., Putri, N.Y.F., Amalia, S.D., & Muchlisin, M.A. 2023. Bioavailability and Molecular Docking Prediction of Secondary Metabolite of *Curcuma zedoaria* as Potential MPRO SARS COV-2 Inhibitor. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian* 8 (4): 1345-1354.
- Chowdhury, M.S.H. dan Koike, M. 2010. Towards Exploration of Plant-based-ethno-medicinal Knowledge of Rural Community: Basis for Biodiversity Conversation in Bangladesh. *New For* 40: 243-260.
- Daina, A. dan Zoete, V. 2016. A BOILED-Egg to Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* 11: 1117-1121.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. 2017. SwissADME: A free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports* 7: 42717.
- Ellis, A.J., Hendrick, V.M., Williams, R., Komm, B.S. 2015. Selective Estrogen Receptor Modulators in Clinical Practice: A Safety Overview. *Expert Opinion of Drug Safety* 14 (6).
- Farzaneh, S. dan Zarghi, A. 2016. Estrogen Receptor Ligands: A Review (2013-2015). *Sci. Pharm* 84: 409-427.
- IARC. 2024. *Indonesia Fact Sheet Cancer: Number of New Case in 2022, Female, All Ages*. World Health Organization.
- Nagaprashantha, L.D., Vatsyayan, R., Singhal, J., Fast, S., Roby, R., Awashti, S., Singhal, S.S. 2011. Anticancer Effect of Novel Flavonoid Vicenin-2 as a Single Agent and in Synergistic Combination with docetaxel in Prostate Cancer. *Biochem. Pharmacol* 82: 1100-1109.
- Purnomo, H. 2013. *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait: Uji In Siliko Senyawa Antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Purnomo, H. 2019. *Molecular Docking Parasetamol dan Analognya menggunakan PLANTS (Protein-Ligand ANT-System)*. Yogyakarta: Rapha Publishing.
- Rahman, M.M., Masum, G.Z.H., Sharkar, P., Sima, S.N. 2013. Medicinal Plant Usage by Traditional Medicinal Practitioner of Rural Villagers in Chuadanga District, Bangladesh. *Int. J. Biodivers. Sci. Ecosyst. Serv. Manag* 9: 330-338.
- Sabandar, H.W.P., Purnomo, H., & Arifin, I. 2023. Molecular Docking Senyawa Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) terhadap Reseptor Estrogen Alfa sebagai Model Kandidat Antikanker Payudara. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik* 1 (1): 19-27.
- Sari., I.W., Junaidin, Pratiwi, D. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor α -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine* 7 (2): 54-60.
- Singh, D., dan Chaudhuri, P.K. 2018. A Review Phytochemical and Pharmacological Properties of Holy (*Ocimum sanctum* L.). *Industrial Crops & Product* 118: 367-382.
- Suzuki, A., Shiota, O., Mori, K., Sekita, S., Fuchino, H., Takano, A., Kuronayagi, M. 2017. Leishmanicidal Active Constituents from Nepalese Medicinal Plant Tulsi (*Ocimum sanctum* L.). *Chem. Pharm. Bull* 57(3): 245-251.