

## Evaluasi *Docking* Molekular Potensi $\beta$ -Sitosterol dari Kelakai (*Stenochlaena palustris*) sebagai Inhibitor Estrogen Receptor

Noer Komari<sup>1\*</sup>, Tazkia Safarina<sup>1</sup>, Mirza Maulana Ahmad<sup>1</sup>, Nugi Maulana<sup>1</sup>, Eko Suhartono<sup>2</sup>, Samsul Hadi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Biokimia/Kimia Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Kalimantan Selatan, Indonesia

<sup>3</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, Indonesia

Email: [nkomari@ulm.ac.id](mailto:nkomari@ulm.ac.id)

### ABSTRAK

Tumbuhan khas rawa Kalimantan yang banyak dikaitkan dengan kesehatan adalah Kelakai (*Stenochlaena palustris*). Kelakai mengandung senyawa kimia antioksidan, antibakteri, antijamur, antianemia dan antiinflamasi.  $\beta$ -sitosterol adalah fitosterol penting di tumbuhan kelakai.  $\beta$ -sitosterol dikatakan mampu menekan pertumbuhan sel kanker payudara. Protein penting dalam perkembangan sel kanker payudara adalah Estrogen Receptor (ER) yang juga merupakan target protein untuk kerja obat. Penelitian ini bertujuan melihat potensi senyawa  $\beta$ -sitosterol sebagai inhibitor ER secara *in silico*. Energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ), koefisien inhibisi (Ki) dan interaksi ligan dengan residu ER dianalisis sebagai parameter *docking*. Sifat farmakokinetik  $\beta$ -sitosterol diprediksi menggunakan server web pkCSM dan SwissADME. Hasil molekular *docking* menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol membentuk kompleks dengan ER dengan energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) = -5,27 kkal/mol dan raloxifene = -5,71 Kkal/mol.  $\beta$ -sitosterol berinteraksi dengan residu Gln-441, Asn-439, Met-438, Ala-493, Leu-495, Arg-503, Gln-499, Gln-502, Gln-506 dan raloxifene berinteraksi dengan residu Phe-425, Met-421, Leu-428, Ile-424, Met-388, Leu-391, Leu-387, Phe-404, Met-502, Met 348, Leu-525, Leu-346, Asp-347, Glu-348, Ala-350, Pro-515, Asp547, Trp-383, Met-383, Glu-524, Val-528, Trp-383, Asn-502, Pro-508, Leu-589, Val-524, Val-327.  $\beta$ -sitosterol tidak bersifat hepatotoksik dan tidak menyebabkan alergi kulit. Protein ER berinteraksi stabil dengan  $\beta$ -sitosterol dengan Sembilan residu.  $\beta$ -sitosterol berpotensi sebagai kandidat obat antikanker dengan menghambat pertumbuhan ER.

**Kata kunci:** Raloxifen, Kanker Payudara, *In Silico*, Target Protein, SwissADME

## ABSTRACT

*A typical plant of the Borneo swamp that is widely associated with health is Kelakai (Stenochlaena palustris). Kelakai contains antioxidant, antibacterial, antifungal, antianemic and anti-inflammatory chemical compounds.  $\beta$ -sitosterol is an important phytosterol in Stenochlaena palustris.  $\beta$ -sitosterol is said to be able to suppress the growth of breast cancer cells. An important protein in the development of breast cancer cells is the Estrogen Receptor (ER) which is also a protein target for drug action. This study aims to see the potential of  $\beta$ -sitosterol compounds as ER inhibitors in silico. Gibbs free energy ( $\Delta G$ ), inhibition coefficient ( $K_i$ ) and ligand interaction with ER residues were analyzed as docking parameters. The pharmacokinetic properties of  $\beta$ -sitosterol were predicted using pkCSM and SwissADME web servers. The results of molecular docking showed that  $\beta$ -sitosterol formed a complex with ER with Gibbs free energy ( $\Delta G$ ) = -5.27 kcal/mol and raloxifene = -5.71 kcal/mol.  $\beta$ -sitosterol interacts with Gln-441, Asn-439, Met-438, Ala-493, Leu-495, Arg-503, Gln-499, Gln-502, Gln-506 residues and raloxifene interacts with Phe-425, Met-421, Leu-428, Ile-424, Met-388, Leu-391, Leu-387, Phe-404, Met-502, Met 348, Leu-525, Leu-346, Asp-347, Glu-348, Ala-350, Pro-515, Asp547, Trp-383, Met-383, Glu-524, Val-528, Trp-383, Asn-502, Pro-508, Leu-589, Val-524, Val-327 residues.  $\beta$ -sitosterol is not hepatotoxic and does not cause skin allergies. The ER protein interacts stably with  $\beta$ -sitosterol with nine residues.  $\beta$ -sitosterol has potential as an anticancer drug candidate by inhibiting ER growth.*

**Key words:** Raloxifene, Breast Cancer, In-Silico, Protein Target, SwissADME

### I. PENDAHULUAN

Kelakai (*Stenochlaena palustris*) adalah tumbuhan rawa lahan basah di Kalimantan. *Stenochlaena palustris* adalah sejenis paku-pakuan anggota suku *Blechnaceae*. Kecambah dan daun muda pakis ini banyak dimanfaatkan sebagai sayuran di berbagai daerah di Pulau Kalimantan bagian tengah dan selatan (Nurinayah *et al.*, 2016). Kelakai sering dikaitkan dengan Kesehatan (Suhartono *et al.*, 2012). Ekstrak etanol daun kelakai mempunyai daya hambat terhadap bakteri *Salmonella thypi* dan *Salmonella ureus* (Rostinawati *et al.*, 2018), bakteri *Ralstonia solanacearum* dan *Streptococcus sobrinus* (Egra *et al.*, 2019), dan bakteri *Porphyromonas gingivalis* (Khotimah *et*

*al.*, 2020). Ekstrak kelakai berpotensi sebagai antioksidan (Suhartono *et al.*, 2012), mengatasi anemia (Cahaya & Aulia, 2016) dan menekan demam pada *Marmota caligata* (Suhartono, 2010). Ekstrak kelakai berpotensi sebagai pelindung kulit akibat paparan sinar UV (Mashuri *et al.*, 2019) dan agen antiinflamasi penyakit malaria (Margono *et al.*, 2016).

Sebagai asupan ibu menyusui, daun kelakai diduga dapat meningkatkan dan mempercepat produksi ASI. Hal ini terkait dengan kecukupan zat besi pada ibu dan bayinya (Indrayanti *et al.*, 2016). Menyusui merupakan salah satu cara untuk mencegah kanker payudara. Perubahan hormonal terjadi berupa penurunan hormon estrogen selama menyusui. Estrogen memicu kanker

payudara. Untuk menyusui, progesteron lebih dominan daripada hormon estrogen, sehingga memungkinkan wanita terhindar dari kanker payudara (Mashar & Annah, 2020).

Ekstraksi tumbuhan kelakai menghasilkan beberapa senyawa kimia fenolik, alkaloid, flavanoid, dan terpenoid (Nurmilatina, 2017). Beberapa senyawa fitosterol juga ditemukan pada kelakai (*S. palustris*) antara lain *α-tocopherol*, *campesterol*, *stigmasterol*, *β-sitosterol* dan *fucosterol* (Chear *et al.*, 2016). Senyawa kimia tersebut banyak dikaji sebagai obat anti kanker (Marisa *et al.*, 2021). Kaemferol adalah flavonoid yang dapat menurunkan gangguan kanker (M. Calderon-Montano *et al.*, 2011). *β-sitosterol* adalah senyawa bioaktif utama sebagai antikanker kuat terhadap banyak sel kanker manusia (Rajavel *et al.*, 2018). *β-sitosterol* dan *campesterol* adalah *fitosterol* yang mempengaruhi pertumbuhan dan metatesis sel kanker payudara (Awad *et al.*, 2003) dan (Shahzad *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian telah mengkaji hubungan antara fitosterol, termasuk *β-sitosterol* dan risiko kanker, termasuk kanker payudara, tetapi hasilnya tidak konsisten. Mekanismenya juga belum diketahui dengan jelas. Oleh karena itu senyawa fitosterol, khususnya *β-sitosterol* pada kelakai akan dievaluasi potensinya sebagai obat anti kanker pada pertumbuhan sel

kanker. Kajian dilakukan secara *in silico* menggunakan metoda molekular *docking*. *Docking* molekular dapat menjelaskan mekanisme interaksi antara senyawa metabolit sekunder dari tumbuhan dengan protein yang berperan pada pertumbuhan sel kanker. Kajian diarahkan pada interaksi *β-sitosterol* dengan residu asam amino pada reseptor estrogen, terutama pada jenis ikatan dan interaksinya. Hasil *docking* molekular dapat digunakan sebagai acuan atau dugaan untuk menentukan potensi *β-sitosterol* sebagai penghambat reseptor estrogen dan berperan sebagai obat anti kanker payudara.

## II. METODE

### A. Preparasi Protein dan Ligan

Reseptor protein, yaitu estrogen reseptor (ER) diambil dari database RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode PDB: 7KBS. Preparasi protein dilakukan dengan program Chimera 1.1.4 (Waterhouse *et al.*, 2009). Program ini digunakan untuk menghilangkan ligan alami dari struktur protein. Struktur protein keluaran diubah menjadi format pdb. Struktur ligan, yaitu *β-sitosterol* diambil dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan kode PubChem 222284. Ligan disiapkan oleh Chimera 1.14. Ligan keluaran dikonversi ke format mol2 (Komari & Suhartono, 2021).

## B. Docking Molekul

*Docking* dilakukan menggunakan AutoDockTools 1.5.6 (Morris & Lim-Wilby, 2008). Ligan  $\beta$ -sitosterol ditambatkan pada reseptor protein. File keluaran *docking* dianalisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>). Reseptor protein dan ligan divisualisasikan untuk menunjukkan interaksi antara ligan dan residu asam amino. Data yang akan ditampilkan adalah energi bebas Gibbs, koefisien inhibisi, ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik antara ligan dan residu asam amino dari protein reseptor. Hubungan antara energi bebas Gibbs sebagai energi ikat dengan koefisien inhibisi  $\ln(1/K_i)$  adalah sebagai korelasi linier pada pembentukan kompleks ligan-reseptor. Hubungan antara energi bebas Gibbs sebagai energi ikat dengan konstanta inhibisi dapat digambarkan dalam rumus (1).

$$\Delta G = -RT \ln IC_{50} \quad (1)$$

Dimana  $\Delta G$  = energi bebas Gibbs (energi ikat),  $R$  = Tetapan gas,  $T$  = suhu (K), dan  $IC_{50}$  = konsentrasi inhibisi.

Senyawa obat yang digunakan sebagai pembanding adalah raloxifene, yang juga merupakan ligan alami.

## C. Analisis ADME

Senyawa  $\beta$ -sitosterol dipelajari sifat ADME (adsorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) untuk mengetahui potensinya sebagai obat anti kanker payudara. Analisis ADME menggunakan web server pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) dan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) (Daina *et al.*, 2017). Web server tersebut digunakan untuk memprediksi parameter farmakokinetik obat.

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Docking Molekular

Validasi *docking* dilakukan dengan *docking* kembali (*redocking*) dengan AutoDockTools 1.5.6 (Morris *et al.*, 2009). Validasi dilakukan terhadap ligan alami yaitu Raloxifene (C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S). Hasil validasi menunjukkan nilai RMSD yang didapatkan sebesar 0 Å, yang menunjukkan posisi atom-atom pada hasil validasi ini tidak berbeda dengan posisi ligan alami semula. Hasil validasi digunakan untuk proses *docking* selanjutnya dengan  $\beta$ -sitosterol sebagai ligan. Hasil validasi dan *docking* molekular disajikan pada Tabel I.

Hasil molekular docking pada Tabel I menunjukkan bahwa senyawa  $\beta$ -sitosterol memiliki afinitas yang mendekati raloxifene sebagai pembanding. Harga energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) pada  $\beta$ -sitosterol adalah -5,27 kkal/mol dan nilai  $K_i$  (konstanta inhibisi) dan 137,32  $\mu M$ . Energi

bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) pada raloxifene adalah -5,71 kkal/mol dan nilai  $K_i$  (konstanta inhibisi) adalah 64,89  $\mu\text{M}$ . Spontanitas suatu reaksi menunjukkan bahwa suatu reaktan akan bereaksi sendiri dan memerlukan sumber energi eksternal untuk berlangsungnya reaksi. Tanda negatif pada energi bebas Gibbs menandakan bahwa reaksi

akan terjadi dengan sendirinya pada keadaan standar suhu dan tekanan. Docking molekular bertujuan mencari ligan yang dapat berikatan dengan mudah dengan protein target dengan pose terbaik. Kondisi tersebut ditandai adanya nilai Energi Bebas Gibbs yang lebih negatif.

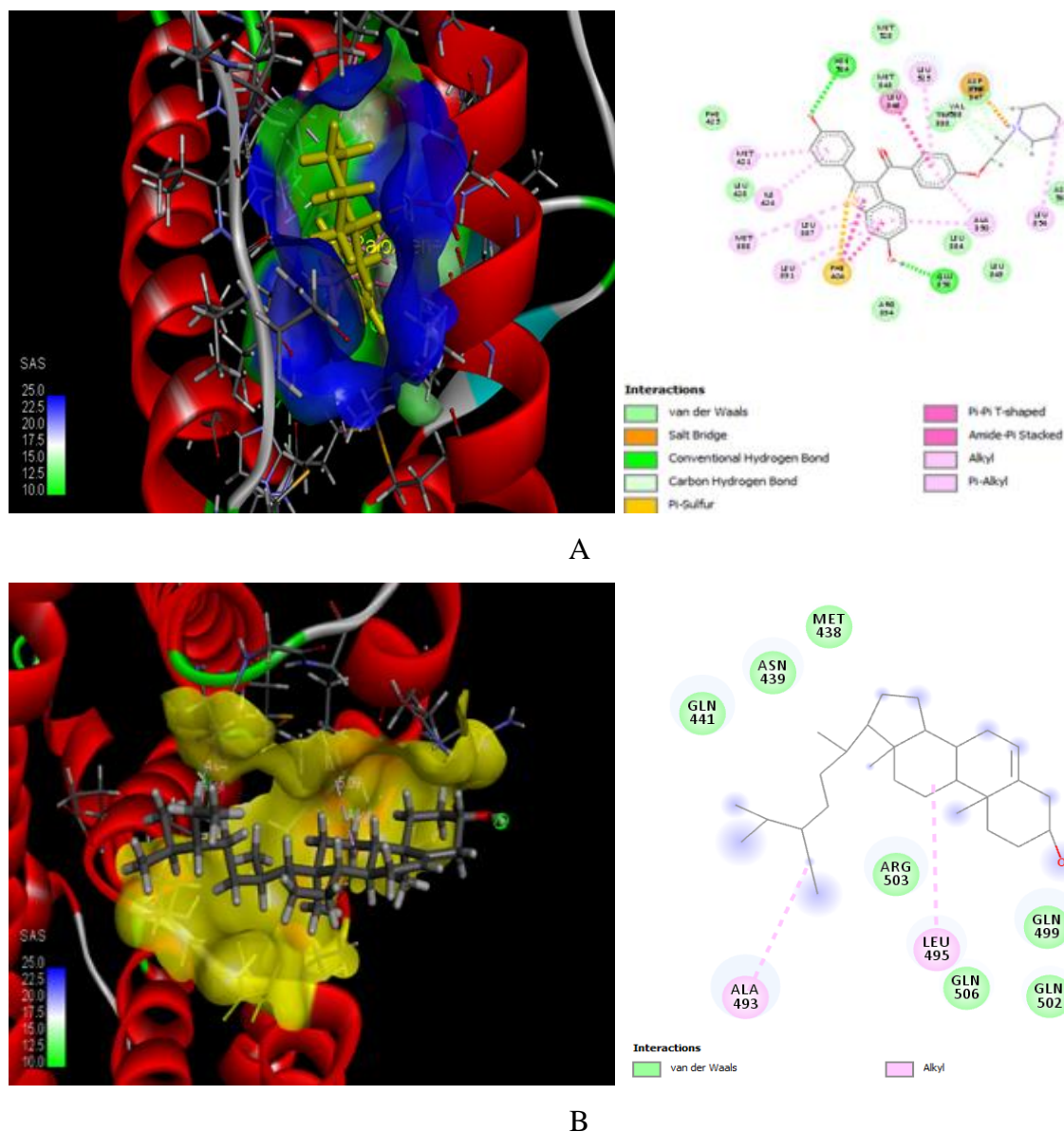
**Tabel I.** Hasil validasi dan *docking* molekular

Parameter	Hasil	
Reseptor	PDB 7KBS	PDB 7KBS
Ligan	Raloxifene	$\beta$ -sitosterol
RMSD ( $\text{\AA}$ )	0	--
$\Delta G$ (kcal/mol)	-5.71	-5,27
$K_i$ ( $\mu\text{M}$ )	64.89	137,32
Residu	Phe-425, Met-421, Leu-428, Ile-424, Met-388, Leu-391, Leu-387, Phe-404, Met-502, Met 348, Leu-525, Leu-346, Asp-347, Glu-348, Ala-350, Pro-515, Asp547, Trp-383, Met-383, Glu-524, Val-528, Trp-383, Asn-502, Pro-508, Leu-589, Val-524, Val-327	Gln-441, Asn-439, Met-438, Ala-493, Leu-495, Arg-503, Gln-499, Gln-502, Gln-506
Jumlah residu	27	9
Ikatan Hidrogen	5	0

Senyawa  $\beta$ -sitosterol berinteraksi dengan residu Gln-441, Asn-439, Met-438, Ala-493, Leu-495, Arg-503, Gln-499, Gln 502, Gln506 dan raloxifene berinteraksi dengan residu Phe-425, Met-421, Leu-428, Ile-424, Met-388, Leu-391, Leu-387, Phe-404, Met-502, Met 348, Leu-525, Leu-346, Asp-347, Glu-348, Ala-350, Pro-515, Asp547, Trp-383, Met-383, Glu-524, Val-528, Trp-383, Asn-502, Pro-508, Leu-589,

Val-524, Val-327. Terdapat 9 residu asam amino yang berikatan dengan  $\beta$ -sitosterol, dengan rincian 7 residu asam amino membentuk ikatan *Van der Waals* dan 2 residu asam amino berikatan alkil. Tidak terdapatnya ikatan hidrogen antara residu asam amino dengan  $\beta$ -sitosterol menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol tidak memiliki atom hidrogen potensial positif atau atom yang potensial negatif, seperti C, O, N, S atau P.

Residu yang berinteraksi dapat dilihat pada Gambar 1.



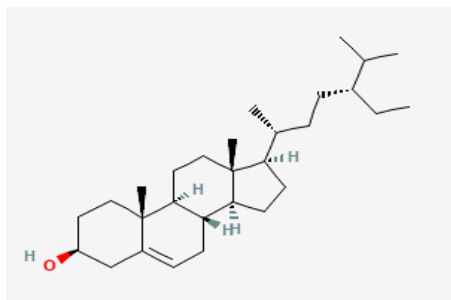
**Gambar 1.** Visualisasi 3D dan 2D interaksi ligan dengan estrogen reseptor (ER): A. Raloxifene, B.  $\beta$ -sitosterol

### B. Analisis ADME $\beta$ -sitosterol

Penelitian ini menggunakan  $\beta$ -sitosterol dari tumbuhan kelakai. Hasil penelitian Chear *et al.* (2016) menunjukkan bahwa kelakai mengandung senyawa fitosterol antara lain  $\alpha$ -tocopherol, *Campes-*

*terol*, stigmasterol,  $\beta$ -sitosterol dan *fucos-terol*. Senyawa  $\beta$ -sitosterol umumnya di dapat dari daun muda tumbuhan kelakai. Senyawa tersebut yang dijadikan sebagai ligan untuk docking molekular dengan protein estrogen reseptor (ER). Rumus struktur

sitosterol seperti pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Struktur  $\beta$ -sitosterol

$\beta$ -sitosterol merupakan salah satu anggota golongan fitosterol yaitu stigmast-5-ene yang tersubstitusi oleh gugus  $\beta$ -hidroksi pada posisi 3. Senyawa tersebut berperan sebagai inhibitor sterol methyltransferase, obat antikolesteremia, antioksidan, metabolit tumbuhan dan metabolit pada tikus. Senyawa tersebut adalah 3 beta-sterol, sterol stigmastan, 3 *beta-hidroksi-Delta(5)-steroid* dan menjadi anggota fitosterol.  $\beta$ -sitosterol adalah turunan dari hidrida stigmastan <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/222284>.  $\beta$ -sitosterol adalah senyawa yang ditemukan di banyak tanaman. Sejumlah sifat biomedis yang menarik telah dikaitkan dengan  $\beta$ -sitosterol, termasuk aktivitas anti-inflamasi.  $\beta$ -sitosterol memiliki kapasitas anti-inflamasi yang kuat untuk jenis peradangan akut yang spesifik dan non-spesifik pada hewan pengerat (Paniagua-Pérez *et al.*, 2017).

Senyawa  $\beta$ -sitosterol dianalisis sifatnya dengan menentukan karakteristik absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi

dan toksisitas (ADMET). Analisis karakteristik tersebut dapat dilakukan secara online menggunakan web server pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>) yang meliputi analisis Oral Rat Acute Toxicity (LD50), Hepatotoxicity, Skin Sensitisation. Analisis Bioavailability menggunakan web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Prediksi ADME secara virtual menggunakan web server SwissADME dan pkCSM dapat dilakukan dengan mudah, murah dan cepat serta ketepatan yang sangat baik. Selain itu cukup banyak data yang dapat digali dari dua web server tersebut sebagai data tambahan penguatan sifat dan karakteristik senyawa uji. Tabel II menunjukkan hasil analisis farmakotoksik  $\beta$ -sitosterol.

**Tabel II.** Sifat farmakokinetika  $\beta$ -sitosterol

Parameter	Hasil
LD-50 (mol/Kg)	2,552
Hepatotoxicity	No
Skin Sensitisation	No
Bioavailabilitas	0.55
Lepinski	Yes

Analisis toksisitas dengan pkCSM meliputi analisis LD50, Hepatotoxicity dan Skin sensitisation. Senyawa  $\beta$ -sitosterol memiliki nilai LD-50 2,552 mol/Kg dengan kategori toksik level IV (cukup toksik). Tabel 2 menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol

tidak bersifat hepatotoksik dan tidak menimbulkan sifat alergi kulit (*Skin Sensitisation*). *Hepatotoxicity* adalah reaksi yang disebabkan oleh akumulasi sifat obat yang berbahaya di dalam hati (Andrade *et al.*, 2007). Skin sensitisation adalah efek samping oleh produk yang diaplikasikan secara dermal dan dapat menyebabkan alergi (Goebel *et al.*, 1970). Analisis bioavailability dan uji Lepinsky menggunakan SwissADME. Senyawa  $\beta$ -sitosterol memiliki nilai bioavailabilitas baik yaitu 0,55. Nilai bioavailability lebih dari 0,55 dikatakan baik karena laju dan jumlah relatif obat yang mencapai sirkulasi di dalam tubuh berjalan dengan baik (Le, 1989). Senyawa  $\beta$ -sitosterol memenuhi aturan Lipinski sehingga berpotensi sebagai obat. Analisis ADME memberi gambaran kemungkinan sistesis obat yang mirip dengan  $\beta$ -sitosterol dan turunannya.

#### IV. KESIMPULAN

Senyawa  $\beta$ -sitosterol dari kalakai berpotensi sebagai inhibitor reseptor estrogen, sehingga diprediksi dapat digunakan sebagai obat anti kanker payudara pada jalur penghambatan estrogen reseptor.

#### KONFLIK KEPETINGAN

Seluruh penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia dalam Program Kreativitas Mahasiswa tahun 2020 yang mendanai riset.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Andrade, R. J., Robles, M., Fernández-Castañer, A., López-Ortega, S., López-Vega, M. C., & Lucena, M. I. (2007). Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 13, Issue 3). <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i3.329>
- Awad, A. B., Williams, H., & Fink, C. S. (2003). Effect of phytosterols on cholesterol metabolism and MAP kinase in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00274-7](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00274-7)
- Cahaya, N, Aulia, R, N. (2016). EFEK DAUN KELAKAI ( *Stenochlaena palustris* ) TERHADAP JUMLAH ERITROSIT , BENTUK ERITROSIT DAN KADAR HEMOGLOBIN ( Hb ). Lahan Basah ULMSeminar Nasional.
- Chear, N. J. Y., Khaw, K. Y., Murugaiyah, V., & Lai, C. S. (2016). Cholinesterase inhibitory activity and chemical constituents of *Stenochlaena palustris* fronds at two different stages of maturity. *Journal of Food and Drug Analysis*. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2015.12.005>
- 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*.  
<https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Egra, S., -, M., Patriawan, R., -, K., Sirait, S., & Kuspradini, H. (2019). Aktivitas Antimikroba Tanaman Paku (*Stenochlaena palustris* dan *Pteridium caudatum*) Terhadap Bakteri (*Ralstonia solanacearum* dan *Streptococcus sobrinus*). *Jurnal Jamu Indonesia*.  
<https://doi.org/10.29244/jji.v4i1.93>
- Goebel, C., Diepgen, T. L., Krasteva, M., Schlatter, H., Nicolas, J. F., Blömeke, B., Coenraads, P. J., Schnuch, A., Taylor, J. S., Pungier, J., Fautz, R., Fuchs, A., Schuh, W., Gerberick, G. F., & Kimber, I. (1970). Quantitative risk assessment for skin sensitisation: Consideration of a simplified approach for hair dye ingredients. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64(3).  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.10.004>
- Indrayanti, A. L., Hidayati, N., & Hanafi, N. (2016). Studi Kasus Analisis Pendapatan Usaha Keripik Kelakai Imur di Kota Palangka Raya. *Daun: Jurnal Ilmiah Pertanian Dan Kehutanan*, 3(1 SE-Articles).  
<https://doi.org/10.33084/daun.v3i1.154>
- Khotimah, D. K., Krishnawan Firdaus, I. W. A., & Apriasari, M. L. (2020). THE INHIBITORY ACTIVITY OF KELAKAI LEAF EXTRACT AGAINST THE GROWTH OF *Porphyromonas gingivalis* ATCC® 33277TM. *Dentino: Jurnal Kedokteran Gigi*.  
<https://doi.org/10.20527/dentino.v5i2.8945>
- Komari, N., & Suhartono, E. (2021). Cadmium binding to antioxidant enzymes: in silico study. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 980, 012038.  
<https://doi.org/10.1088/1757-899x/980/1/012038>
- Le, J. (1989). *Drug Bioavailability*, MSD manual, Professional version.  
<https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability>
- M. Calderon-Montano, J., Burgos-Moron, E., Perez-Guerrero, C., & Lopez-Lazaro, M. (2011). A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*.  
<https://doi.org/10.2174/138955711795305335>
- Margono, D., Suhartono, E., & Arwati, H. (2016). PENGARUH EKSTRAK KELAKAI (*Stenochlaena palustris* (Burm.f) Bedd) TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-10 (IL-10) MENCIT. *Medical Laboratory Technology Journal*.  
<https://doi.org/10.31964/mltj.v2i1.43>
- Marisa, D., Hayatie, L., Juliati, S., Suhartono, E., & Komari, N. (2021). Molecular docking of phytosterol compounds from kelakai (*Stenochlaena palustris*) as anti-breast cancer. *Acta Biochimica Indonesiana*, 4(2), 59–66.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.32889/actabioina.59>
- Mashar, H. M., & Annah, I. (2020). Cytotoxicity of Kelakai (*Stenochlaena palustris*) Extract to MCF-7 Breast Cancer Cell. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*.  
<https://doi.org/10.33096/jffi.v7i3.590>
- Mashuri, M., Sihombing, L. D. M., Alfaqihah, S., Edyson, E., & Suhartono, E. (2019). Kelakai Extract Protects Skin from UV-Induced Oxidative Damage. *Journal of Physics: Conference Series*.  
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/1374/1/012014>
- Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). *Molecular docking*. *Methods in Molecular Biology*.

- [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19)
- Nurinayah, M. H., Soendjoto, M. A., & Darmono. (2016). Jenis tumbuhan paku di Kawasan Rawa Sungai Lumbah, Kabupaten Barito Kuala. *Prosiding Seminar Nasional Lahan Basah Tahun 2016*, 1(1), 141–145.
- Nurmilatina, N. (2017). Analisis Komposisi Kimia Daun Kelakai (*Stenochlaena palustris* Bedd.) dengan Berbagai Pelarut menggunakan GCMS (Chemical Composition Analysis of *Stenochlaena palustris* Bedd. Leaves using Various Solvents on GCMS). *Jurnal Riset Industri Hasil Hutan*. <https://doi.org/10.24111/jrihh.v9i1.2952>
- Paniagua-Pérez, R., Flores-Mondragón, G., Reyes-Legorreta, C., Herrera-López, B., Cervantes-Hernández, I., Madrigal-Santillán, O., Morales-González, J. A., Álvarez-González, I., & Madrigal-Bujaidar, E. (2017). EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY CAPACITY OF BETA-SITOSTEROL IN RODENT ASSAYS. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines* : AJTCAM, 14(1). <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i1.13>
- Rajavel, T., Packiyaraj, P., Suryanarayanan, V., Singh, S. K., Ruckmani, K., & Pandima Devi, K. (2018).  $\beta$ -Sitosterol targets Trx/Trx1 reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation. *Scientific Reports*, 8(1), 2071. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20311-6>
- Rostinawati, T., Suryana, S., Fajrin, M., & Nugrahani, H. (2018). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Kelakai (*Stenochlaena palustris* (Burm.F) Bedd) Terhadap *Salmonella typhi* dan *Staphylococcus aureus* dengan Metode Difusi Agar CLSI M02-A11. *Pharmauho : Majalah Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*.
- Shahzad, N., Khan, W., MD, S., Ali, A., Saluja, S. S., Sharma, S., Al-Allaf, F. A., Abduljaleel, Z., Ibrahim, I. A. A., Abdel-Wahab, A. F., Afify, M. A., & Al-Ghamdi, S. S. (2017). Phytosterols as a natural anticancer agent: Current status and future perspective. In *Biomedicine and Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.068>
- Suhartono, E. (2010). *Stenochlaena palustris* aqueous extract reduces hepatic peroxidative stress in *Marmota caligata* with induced fever. *Universa Medicina*.
- Suhartono, E., Viani, E., Rahmadhan, M. A., Gultom, I. S., Rakhman, M. F., & Indrawardhana, D. (2012). Screening of Medicinal Plant for Total Flavonoid and Antioxidant Activity in South Kalimantan of Indonesian. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*. <https://doi.org/10.7763/ijcea.2012.v3.203>
- Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., de Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., Schwede, T., Pollet, R. M., D'Agostino, E. H., Walton, W. G., Xu, Y., Little, M. S., Biernat, K. A., Pellock, S. J., ... Henrissat, B. (2009). UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *The Journal of Biological Chemistry*.