

**DOCKING KURKUMIN DAN SENYAWA ANALOGNYA PADA RESEPTOR PROGESTERON:  
STUDI INTERAKSINYA SEBAGAI *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRMs)**

**DOCKING OF CURCUMIN AND ITS ANALOGUES ON PROGESTERONE RECEPTOR:  
INTERACTION STUDIES FOR *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRMS)**

**Ratna Budhi Pebriana\*, Ahmad Fauzi Romadhon\*, Ariyadi Yuniyanto\*,  
M. Rifqi Rokhman\*, Nur Qumara Fitriyah\*, Riris Istighfari Jenie\* dan Edy Meiyanto\*\***

\*Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

\*\*Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC) Farmasi UGM

**ABSTRAK**

Kurkumin merupakan suatu kandungan dari *Curcuma longa L.*, yang telah dibuktikan efek sitotoksiknya secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara. Senyawa analog kurkumin: PGV-0, PGV-1, HGV-0, dan HGV-1, hasil modifikasi dari kurkumin, diperkirakan memiliki aksi yang sama. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas dan interaksi dari kurkumin dan analognya sebagai *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRMs) dalam mengadakan inhibisi kompetitif dengan hormon progesteron. Optimasi geometri struktur kurkumin dan analognya dilakukan dengan software Hyperchem 7.5. Konformasi optimum PGV-0 dan PGV-1 dihasilkan melalui metode AM1 sedangkan kurkumin, HGV-0, dan HGV-1 dengan metode PM3. Kemudian dilakukan proses docking senyawa uji dengan binding site hormon progesteron pada reseptor progesteron (IA28) menggunakan software Arguslab 4.01, dalam kondisi ada dan tanpa air. Proses ini dilakukan dengan metode GAdock. Dari proses docking diperoleh nilai (Gibbs free energy)  $\Delta G$  terendah pada senyawa kurkumin bentuk keto baik dengan maupun tanpa air. Afinitas terbesar turunan kurkumin ditunjukkan oleh PGV-1 pada keadaan ada air dan HGV-1 tanpa air pada reseptor progesteron.

**Kata kunci:** kurkumin dan analognya, SPRMs, docking, reseptor progesteron IA28

**ABSTRACT**

Curcumin, the major compound of *Curcuma longa L.*, has been proven to have cytotoxic effect on breast cancer cell lines. We proposed that curcumin analogs: PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1 also have the same activity. This research goal was to identify the affinity and interaction of curcumin and its analogues as *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRMs) in their capability of inhibiting competitive against progesterone. Geometrical optimization of curcumin structure and its analogs was performed by using Hyperchem 7.5 software. The optimal conformations of PGV-0 and PGV-1 were resulted through AM1 method, curcumin, HGV-0, and HGV-1 were resulted by PM3. Docking was done to those tested compounds on progesterone receptor (IA2B) under Arguslab 4.01 software, in aqueous and non aqueous condition. The process was performed by using GAdock method. From this docking process, the lowest Gibbs free energy value ( $\Delta G$ ) was possessed by curcumin in ketoic structure in both conditions. The notably biggest affinity values to progesterone receptor were showed by PGV-1 under aqueous condition and HGV-1 in non aqueous.

**Key words:** curcumin and its analog, SPRMs, docking, progesteron IA28 receptor

**PENDAHULUAN**

Kurkumin (1,7-bis(4'-hidroksi-3'-metoksi-fenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion) adalah senyawa aktif rhizoma *Curcuma longa L* yang telah banyak diteliti aktivitasnya sebagai antikanker payudara karena mampu menghambat interaksi estrogen dengan reseptornya (Verma et al, 1998). Dalam penelitian yang lain, dibuktikan bahwa secara *in vitro*, kurkumin pada sel kanker payudara mampu menghambat *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan jalur *c-Jun NH(2)-terminal kinase* (JNK) yang akan menginduksi

terjadinya apoptosis sampai 70 % (Somasundaram et al., 2003).

Reseptor progesteron memiliki peranan pada regulasi proses proliferasi sel kanker payudara, yang tidak kalah pentingnya dengan reseptor estrogen. Hormon progesteron menginduksi proliferasi sel sehingga dapat memacu kanker. Efek proliferasi ini dapat dihambat dengan pengeblokan reseptor tersebut oleh senyawa yang mampu berkompetisi dengan hormon progesteron, yang dikenal sebagai *Selective Progesterone Receptor Modulators*

(SPRMs) (Hoffman, 2004). Antagonis progesteron juga menunjukkan aktivitas antikanker yang lebih baik daripada tamoksifen (Klijn, *et al.*, 2000).

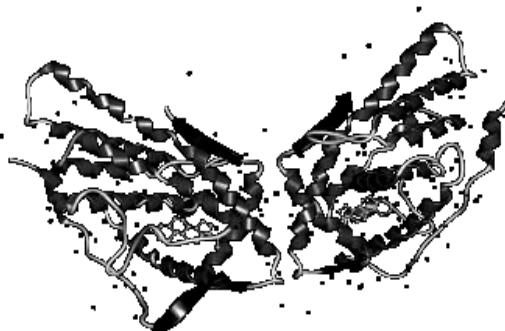
Analog kurkumin PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1, yang memiliki rangka mirip dengan kurkumin, diperkirakan memiliki kemampuan yang sama dengan kurkumin sebagai antitumor payudara. Penelitian ini dirancang untuk mengetahui afinitas dan interaksi antara kurkumin dan senyawa analognya dengan reseptor progesteron menggunakan metode komputasi ArgusLab, melalui proses *docking*. Selain itu metode ini dapat menunjukkan interaksi yang terjadi antara kurkumin dan senyawa analognya dengan reseptor progesteron IA28. Hasil dari penelitian ini kemudian dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian eksperimental selanjutnya.

## METODE PENELITIAN

### Jalan Penelitian

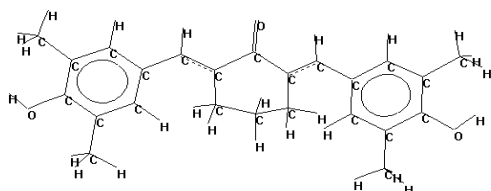
Optimasi geometri struktur senyawa uji merupakan langkah pertama yang harus dilakukan. Bahan yang digunakan struktur kurkumin dan analognya (PGV-0, PGV-1, HGV-0 dan HGV-1) beserta data H-NMRnya yang diperoleh dari disertasi Sardjiman, Synthesis of Some New Series of Curcumin Analogues, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative Structure Activity Relationship, *Disertation*, University Gadjah Mada, Yogyakarta. Bahan yang lain berupa

struktur reseptor progesteron yang mengikat ligan hormon progesteron, yang diambil dari <http://www.pdbbeta.rcsb.org/pdb>.

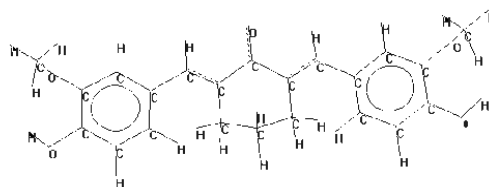


Gambar 1—Reseptor Progesteron

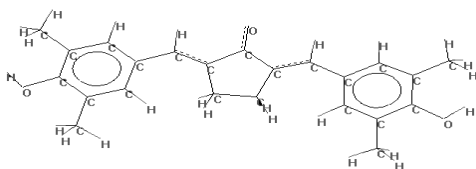
Masing-masing senyawa uji dibuat struktur dua dimensinya menggunakan program *HyperChem Prover 7.5 for Windows Molecular Modeling System* dengan algoritma Polak-Ribiere. Batas konvergensi ditentukan setelah tercapai gradien 0,0 1 kkal/Å, kemudian dilakukan penambahan atom hidrogen dan mengubahnya menjadi struktur tiga dimensi. Sudut ikatan pada bidang putar dari struktur yang telah dibuat selanjutnya dioptimasi, sehingga dihasilkan konformasi optimum untuk PGV-0 dan PGV-1 melalui metode AM1 dan metode PM3 (untuk kurkumin, HGV-0 dan HGV-1)



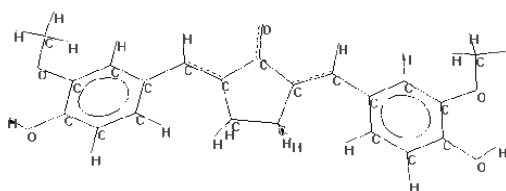
Gambar 2—Struktur HGV-1 hasil optimasi geometri



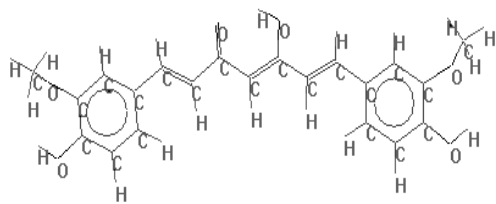
Gambar 3—Struktur HGV-0 hasil optimasi geometri



Gambar 4—Struktur PGV-1 hasil optimasi geometri



Gambar 5—Struktur PGV-0 hasil optimasi geometri



Gambar 6—Struktur kurkumin enol hasil optimasi geometri

Validasi perangkat lunak yang digunakan, dilakukan dengan cara kalkulasi nilai *Rate Mean Square Deviation* dari hasil *docking* senyawa ligan (hormon progesteron) dan ligan *copy*-nya pada reseptor progesteron. Selanjutnya masing-masing senyawa uji di-*docking*-kan pada tempat pengikatan hormon progesteron dari reseptor progesteron kemudian dilakukan *scoring* energi bebasnya (*Gibbs Energy*/ $\Delta G$ ) dan dilihat interaksinya.

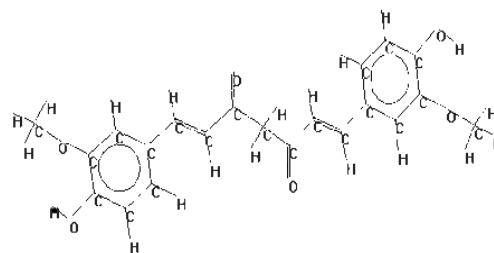
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Validasi Metode *Docking*

Tahap validasi dilakukan untuk mengkalibrasi metode *docking* pada software program *ArgusLab 4.01*. Metode yang dibandingkan adalah *ArgusDock* dan *GADock (Genetic Algorithm)*. Kedua metode ini memiliki perbedaan dalam hal pendekatan yang digunakan. Metode *ArgusDock* menggunakan pendekatan struktur dan ligan yang di-*docking*-kan hanya diarahkan pada suatu posisi tertentu. Sedangkan metode *GADock*, ligan yang di-*docking*-kan diarahkan pada berbagai posisi yang memungkinkan, sehingga metode ini bersifat non reproduisibel.

Validasi dilakukan pada kondisi dengan dan tanpa air untuk mengetahui pengaruh keberadaan air terhadap proses *docking*. Keberadaan air mencerminkan kondisi fisiologis tubuh. Secara teoritis, air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air dapat membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor.

Pada proses validasi ini akan dibandingkan antara posisi ligan asli terhadap reseptor yang telah diuji secara eksperimental dengan posisi ligan yang sama (ligan *copy*) bila ligan *copy* tersebut di-*docking*-kan. Dasar yang digunakan untuk memberikan penilaian adalah harga RMSD. Metode yang digunakan dikatakan valid jika harga RMSD yang diperoleh  $\leq 2$ . Berdasarkan data tabel 1, dapat dilihat bahwa metode *ArgusDock* memiliki validitas yang lebih tinggi, yang dibuktikan dengan nilai RMSD  $< 2$ , yang artinya posisi ligan *copy* semakin dekat dan mirip dengan ligan aslinya sehingga akan



Gambar 7—Struktur kurkumin keto hasil optimasi geometri

semakin baik pula metode yang digunakan. Baik dengan air maupun tanpa air, metode *ArgusDock* lebih baik dibandingkan metode *GADock*.

### *Docking* Senyawa Uji

Tahap selanjutnya adalah tahap *docking* senyawa kurkumin dan analognya terhadap reseptor progesteron. Pada proses *docking* senyawa uji ini digunakan reseptor progesteron karena penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana kemampuan senyawa uji untuk dapat berkompetisi dengan hormon progesteron dan atau memblock fungsi dari hormon progesteron.

Dari proses ini akan diperoleh nilai energi bebas ( $\Delta G$ ) yang berguna dalam perhitungan harga konstanta kecepatan reaksi yang merupakan parameter kekuatan afinitas pengikatan ligan terhadap reseptor. Semakin rendah harga  $\Delta G$ , ikatan ligan dengan reseptor akan semakin stabil. Selain itu juga dapat diketahui gugus dari ligan yang mengadakan ikatan hidrogen dengan asam amino dari reseptor sebagai petunjuk antara hubungan struktur dengan aktivitasnya.

Meskipun hasil validasi menunjukkan bahwa metode *ArgusDock* lebih baik dari metode *GADock* yang ditunjukkan dengan diperolehnya harga RMSD yang lebih kecil, *docking* senyawa kurkumin dan analognya dilakukan dengan metode *GADock*. Pemilihan metode *GADock*, yang tidak reproduisibel dan validitas kurang, tetap dilakukan karena *docking* kurkumin dan analognya melalui metode *ArgusDock* tidak didapatkan hasil, sehingga metode ini dianggap tidak mampu men-*docking*-kan senyawa uji terhadap reseptor. *Docking* dengan metode *GADock* terhadap kurkumin dan turunannya dengan sepuluh kali replikasi pada masing-masing senyawa menunjukkan bahwa nilai  $\Delta G$  (*score*) terendah ditemukan pada senyawa kurkumin bentuk keto baik dengan maupun tanpa keberadaan air.

**Tabel 1**–Data validasi metode ArgusDock dan GADock pada interaksi antara progesteron dengan reseptor progesteron

	Ada air		Tanpa air	
	ArgusDock	GADock	ArgusDock	GADock
Score ligan asli	-10.70	-10.70	-10.85	-10.85
Score akhir	-12.30	-15.49	-12.72	-14.87
RMSD	1.684248	7.360306	1.72288	3.102537

**Tabel 2**–Data hasil *docking* kurkumin dan senyawa analognya terhadap reseptor progesteron

Senyawa	Score terendah (kkal/mol)	Jumlah Ikatan H	Jarak (Å°)	Asam amino	No.atom ligan	Gugus yang Berikatan	
Dengan air	HGV-0	-6.18 ( 1 )	1	2,685356	Cys 798	O 4271	-OCH3 -OH
	HGV-1	-6.24 ( 2 )	1	2,707673	Cys 798	O 4289	-OH
				2,392853	Cys 891	O 4228	-OH
				2,996444	Thr 894	O 4228	-OH
	PGV-0	-5.93 ( 6 )	5	2,536327	Phe 895	O 4228	-OH
					Thr 894	O 4228	-OH
				2,626986	Arg 766	O 4283	-OH
				2,757642	Phe 778	O 4285	-OH
	PGV-1	-9.15 ( 2 )	1	2,764844	Phe 794	O 4288	-OH
	Kurkumin keto	-11.11 ( 5 )	3	2,232909	Cys 891	O 4286	-OH
				2,838550	Gly 722	O 4283	C=O
				2,859832	Leu 887	O 4287	-OH
				2,765308	Cys 891	O 4285	-OH
	Kurkumin enol	-8.15 ( 4 )	4	2,976664	Cys 891	O 4284	-OCH3
2,974629				Asn 719	O 4282	C=O	
2,936234				Arg 766	O 4287	-OH	
2,928627				Met 909		-OH	
Tanpa air	HGV-0	-6.98 ( 5 )	4	2,161343			OH-OCH3 OH-OCH3
				2,921934			
				2,492420	Phe 794		-OH
	HGV-1	-9.10 ( 7 )	3	2,505210	Gln 725	O 4109	-OH
				2,899397	Thr 894	O 4109	-OH
				2,598053	Tyr 890	O 4109	-OH
	PGV-0	-6.69 ( 3 )	3	2,791355	Glu 723	O 4105	-OH
				2,487666	Glu 723	O 4105	-OH
				2,888269	Gly 722	O 4105	-OH
	PGV-1	-8,88 ( 9 )	1	2,894748	Phe 794	O 4107	-OH
				2,802754	Leu 715	O 4107	-OH
				2,927480		O 4107	OH-OH
	Kurkumin keto	-10.59 ( 1 )	4	2,806929		O 4107	
				2,629985	Val 760	O 4107	C=O
2,983953				Asn 719	O 4105	-OH	
Kurkumin enol	-10.49 ( 9 )	3	2,959821	Tyr 850	O 4105	-OH	
				Cys 891	O 4105	-OH	
			2,337913	Leu 887	O 4105	-OH	

**Tabel 3**–Data *score* kurkumin dan senyawa analognya pada hasil *docking* dengan reseptor progesteron

	Senyawa uji	Score 1 (kkal/mol)	Score 2 (kkal/mol)	Score 3 (kkal/mol)
Dengan air	HGV-0	-6.18	-5.90	-5.60
	HGV-1	-6.24	-5.25	-5.15
	PGV-0	-5.93	-5.87	-5.81
	PGV-1	-9.15	-9.08	-9.00
	Kurkumin keto	-11.11	-11.05	-11.00
	Kurkumin enol	-8.15	-8.02	-7.96
Tanpa air	HGV-0	-6.98	-6.44	-6.38
	HGV-1	-9.10	-9.01	-8.92
	PGV-0	-6.69	-6.5	-6.06
	PGV-1	-8,88	-8.84	-8.80
	Kurkumin keto	-10.59	-10.56	-10.50
	Kurkumin enol	-10.49	-10.34	-10.22

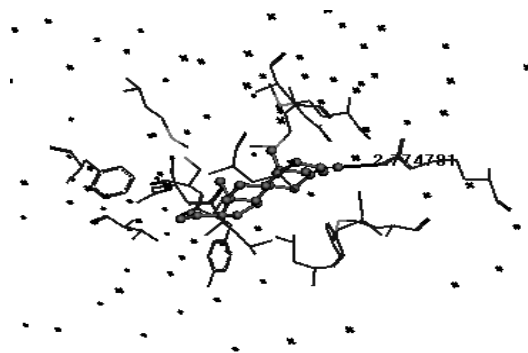
Hormon progesteron berinteraksi dengan reseptor progesteron pada *bindingsite*-nya, membentuk ikatan H dengan residu arginin no. 766. Meskipun  $\Delta G$  yang dimiliki cukup rendah, namun interaksi ini hanya memiliki satu ikatan H. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada ikatan lain seperti ikatan *Van Der Waals* dan atau interaksi elektrostatis yang turut memberikan kontribusi terhadap pengikatan hormon progesteron terhadap reseptor progesteron. Deteksi terhadap adanya ikatan selain ikatan H tidak dapat dilakukan dengan metode ArgusLab, sehingga deteksi hanya terbatas pada ikatan H sebagai ikatan terkuat yang mempengaruhi nilai  $\Delta G$ .

Mengingat adanya ikatan selain ikatan H, maka analisis dengan *score* terendah lebih diutamakan daripada jumlah ikatan H. Kurkumin keto dengan keberadaan air, memiliki harga  $\Delta G$  yang lebih rendah daripada hormon progesteron. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa uji tersebut memiliki kemampuan untuk berkompetisi dengan hormon progesteron sehingga memiliki kemungkinan untuk menghalangi interaksi progesteron dengan reseptornya secara sterik. Sedangkan tanpa keberadaan air, kurkumin keto memiliki harga  $\Delta G$  yang lebih tinggi daripada progesteron, sehingga kemungkinan untuk berkompetisi menjadi lebih kecil. Dengan demikian interaksi antara kurkumin keto terhadap reseptor progesteron dapat diperkuat dengan adanya air. Baik dengan maupun tanpa air, kurkumin mengadakan ikatan H dengan reseptor progesteron melalui gugus hidroksi (-OH) dan gugus karbonilnya (C=O) (gambar 8 & 9).

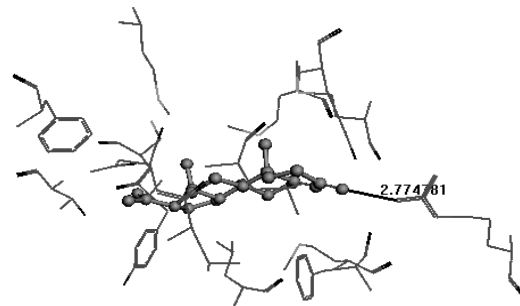
Pada senyawa-senyawa tertentu seperti PGV-0 dan kurkumin bentuk enol dengan keberadaan air menunjukkan adanya ikatan H dengan *bindingsite* hormon progesteron yaitu pada residu arginin 766. PGV-0 dan kurkumin bentuk enol menghalangi fungsi dari hormon progesteron dengan cara memblokir tempat ikatan H dari progesteron dengan reseptornya. PGV-0 mengadakan ikatan H dengan reseptor progesteron lewat gugus hidroksinya (-OH). Sedangkan kurkumin lewat gugus hidroksi (-OH), karbonil (C=O), dan juga gugus metoksi (-OCH<sub>3</sub>).

Dalam menimbulkan efek proliferasi, kompleks progesteron dengan reseptornya akan berikatan dengan koaktivator untuk selanjutnya berikatan dengan *progesteron respon element*. Ikatan ini kemudian akan mengaktifkan faktor transkripsi gen, menghasilkan mRNA, dan mengadakan sintesis protein guna melaksanakan salah satu fungsinya yaitu proliferasi sel. Bila ditinjau dari interaksi kurkumin dan analognya dengan asam amino

pada ligan binding site, senyawa tersebut mampu berikatan dengan reseptor progesteron sehingga membentuk konformasi yang berbeda, dengan ketika hormon progesteron berikatan dengan reseptor tersebut. Hal itu dibuktikan dengan adanya perbedaan letak, jumlah dan jenis asam amino dari reseptor progesteron yang berikatan dengan kurkumin dan analognya melalui konformasi ikatan H yang berbeda dengan ikatan H yang terbentuk antara reseptor progesteron dengan ligan aslinya yaitu pada residu arginin 766 (dapat dilihat pada tabel 2).



Gambar 8—Progesteron dengan air



Gambar 9—Progesteron tanpa air

Jika terjadi perbedaan bentuk konformasi, maka akan menghalangi berikatannya faktor transkripsi sehingga tidak terjadi proliferasi sel. Dengan demikian kurkumin dan analognya, dimungkinkan memiliki aktifitas sebagai SPRMs melalui mekanisme antagonis kompetitif reseptor progesteron. Namun demikian dengan memperhatikan harga  $\Delta G$ , potensi terbesar sebagai SPRMs dari semua senyawa uji dimiliki oleh kurkumin bentuk keto. SPRMs untuk sel kanker payudara merupakan senyawa yang bekerja pada reseptor progesteron pada sel kanker payudara, berfungsi sebagai antagonis progesteron. Walaupun SPRMs tidak memiliki kemiripan struktur dengan progesteron, tapi memiliki kemiripan secara stereokimia dan dapat berinteraksi secara selektif hanya

dengan reseptornya (Anonim<sup>4</sup>, 2004).

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penelitian eksperimental lebih lanjut untuk mengetahui efek kurkumin dan analognya (PGV-0, PGV-1, HGV-0, HGV-1) pada reseptor progesteron. Penelitian selanjutnya dapat berupa penelitian in vitro maupun in vivo agar diperoleh data yang dapat memberikan informasi nyata. Dengan demikian dapat diketahui potensi kurkumin dan analognya secara pasti dalam menghambat proliferasi sel kanker payudara.

## KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya kemampuan kurkumin dan analognya sebagai SPRMs dalam penghambatan interaksi hormon progesteron dengan reseptornya, sehingga dapat digunakan sebagai dasar penelitian eksperimental selanjutnya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada sebagai pemberi dana pelaksanaan penelitian, dan segenap pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR ACUAN

Anonim<sup>1</sup>, 2001, *Pengembangan Metode Sintesis Senyawa PGV-0, PGV-1, dan HGV-1*, 1, 2, Laporan Penelitian Tim MOLNAS, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Anonim<sup>2</sup>, 2002, *Hyperchem Manual*, Hypercube, Inc

Anonim<sup>3</sup>, 2004, *ArgusLab4.0.1 Help*, Mark Thompson and Plannaria Software LLC

Anonim<sup>4</sup>, 2004, Mifeprex<sup>®</sup> (Mifepreston) Tablets 200 mg Per Oral Administration Only, diakses dari [www.en.wikipedia.org](http://www.en.wikipedia.org) pada Februari 2006

Da'l, M., 1998, Pengaruh Gugus  $\beta$  diketon terhadap Daya Reduksi Kurkumin dan Turunannya pada Ion Ferri, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Da'l, M., 2003, Uji Aktivitas Antiproliferatif Pentagamavunon-0 Terhadap Sel Raji, Sel HeLa, dan Sel Myeloma, *Tesis*, Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Hoffman, 2004, *Progesterone Receptor Antagonists Prevent Carcinogen-Induce Cancer in Rats*, Experimental Oncology, Berlin

McPerson, K., Steel, C.M., and Dixon, J.M., 2000, *ABC Of Breast Diseases: Breast Cancer Epidemiology, Risk Factors, and Genetics*, *Bri. Med. J.*, 321, 624-628

Meiyanto, E., 1999, Kurkumin Sebagai Obat Anti Kanker : Menelusuri Mekanisme Aksinya, *MFI*, 10 (4), 224-236

Nurrochmad, A., 1997, Penghambatan Biosintesis Prostaglandin Melalui Jalur Siklooksigenase Oleh Siklovalon dan Tiga Senyawa Turunannya, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Univeristas Gadjah Mada, Yogyakarta

Sardjiman, 1993, Sintesis 2,6-bis(3,5-dimetil-4-hidroksi benzilidin)sikloheksanon; 2,5-bis(3,5-dimetil-4-hidroksi benzilidin)siklopentanon; 1,5-bis(3,5-dimetil-4-hidroksi fenil)-1,4-pentadien-3-on dan Daya Antioksidasinya, *Laporan Penelitian*, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Sardjiman, 2000, Synthesis of Some New Series of Curcumin Anangiogus, Antioxidative, Antiinflammatory, Antibacterial Activities, and Qualitative Structure Activity Relationship, *Disertation*, University Gadjah Mada, Yogyakarta

Somasundaram, Edmund NA, Moore, Small, Shi, Orlowski, 2003, Dietary Curcumin Inhibits Chemotherapy-induced Apoptosis in Models Of Human Breast Cancer, diakses dari [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) 2006

Thompson, M., 2004, Molecular Docking with ArgusLab: *An Efficient Shape-based search algoritma and tehe ascore scoring function*, Planaria Software, WA

Tjindarbumi, D., dan Mangunkusumo, R., 2002, *Cancer in Indonesia, Present and Future*, Jpn. J. Clin. Oncol., 32 (Supplement 1), S17–S21

Verma, S.P., Goldin, B.R., and Lin, P.S., 1998, The Inhibition of The Estrogen Effects of Pesticides and Enviromental Chemicals by Curcumin and Isoflavonoids, *Environ Health Perspect*, 106, **12**: 807–812