

Optimasi Perbandingan Uji Afinitas dan Toksisitas Bahan Baku Plastik Bisphenol-A dan Phloroglucinol dari *Sargassum duplicatum* terhadap Reseptor Estrogen dengan Metode *In silico*

Angga Anggoman Hidayat & Diar Herawati Effendi & Amir Musadad
Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia
email: angghidayat.278@gmail.com, diarmunawar@gmail.com, amirmusada@unisba.ac.id

ABSTRACT: Bisphenol-A is one of the Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) found in plastic raw materials, one of which is polycarbonate (PC). BPA is released from the polymer due to the heating process on the packaging, so that the residue accumulates in the body and invades breast cells by controlling the estrogen receptor (ER) and causing breast cancer. Phloroglucinol has the potential to fight the growth of breast cancer cells. This study was conducted to compare the affinity of ER β to BPA and phloroglucinol using the method *In silico*. ER β macromolecules downloaded from Protein Data Bank (PDB) (www.rcsb.org) with code (PDB ID: 3OLS). 2D structures of BPA and phloroglucinol were drawn using the program ChemBioDraw 2D 15.0 and optimized into a 3D structure using the program ChemBioDraw 3D 15.0. BPA and phloroglucinol docking to ER β using program MGLTools 1.5.6 incorporates AutodockTools 4.2.6. The results docking showed the value of the free energy (ΔG) of phloroglucinol against ER β -4.67 Kcal/mol and BPA against ER β -7.70 Kcal/mol. The largest ΔG value is phloroglucinol, so that the compound bonds with the receptors are weak and are easily broken down by the body. Toxicity testing between BPA and phloroglucinol was carried out using the program Toxtree 3.1.0. Result Toxicity test shows phloroglucinol in the category Low (Class I) and the category BPA High (Class III), which means that phloroglucinol is safe as an alternative to plastic raw materials.

Keywords: Bisphenol-A, phloroglucinol, beta estrogen, *In Silico*, plastic raw materials

ABSTRAK: Bisphenol-A merupakan salah satu dari Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) yang terdapat pada bahan baku plastik salah satunya polycarbonate (PC). BPA lepas dari polimer akibat proses pemanasan pada kemasan, sehingga residu terakumulasi dalam tubuh dan menginvasi sel-sel payudara dengan cara menguasai estrogen receptor (ER) dan menyebabkan kanker payudara. Phloroglucinol berpotensi melawan pertumbuhan sel kanker payudara. Penelitian ini dilakukan perbandingan afinitas ER β terhadap BPA dan phloroglucinol dengan metode *In silico*. Makromolekul ER β diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (www.rcsb.org) dengan kode (PDB ID : 3OLS). Struktur 2D BPA dan phloroglucinol digambar menggunakan program ChemBioDraw 2D 15.0 dan dioptimasi menjadi struktur 3D menggunakan program ChemBioDraw 3D 15.0. Senyawa BPA dan phloroglucinol di-docking terhadap ER β menggunakan program MGL Tools 1.5.6 yang dilengkapi Autodock Tools 4.2.6. Hasil docking menunjukkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) phloroglucinol terhadap ER β -4,67 Kkal/mol dan BPA terhadap ER β -7,70 Kkal/mol. Nilai ΔG terbesar adalah phloroglucinol, sehingga ikatan senyawa dengan reseptor lemah dan mudah terurai oleh tubuh. Pengujian toksisitas antara BPA dan phloroglucinol dilakukan menggunakan program Toxtree 3.1.0. Hasil uji toksisitas menunjukkan phloroglucinol kategori Low (Class I) dan BPA kategori High (Class III) yang artinya phloroglucinol aman sebagai alternatif bahan baku plastik.

Kata Kunci: Bisphenol-A, phloroglucinol, estrogen beta, *In Silico*, bahan baku plastic

1 PENDAHULUAN

Plastik banyak digunakan sebagai tempat untuk mengolah, menyimpan atau mengemas makanan. Dalam kehidupan masyarakat sehari-hari

penggunaan plastik semakin meningkat karena fleksibel, tidak mudah pecah, bentuk laminasi, transparan, harganya relatif lebih murah, praktis, dan lebih tahan lama. Namun plastik juga memiliki kelemahan, yaitu tidak tahan panas dan

dapat mencemari produk karena adanya migrasi komponen monomer yang berakibat buruk terhadap kesehatan terutama bagi kaum wanita yang dimana dapat menyebabkan kanker payudara.

Kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi hingga 43,3% dan persentase kematian tertinggi hingga 12,9% pada wanita di dunia berdasarkan *reaserch Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC)* tahun 2012. Penyebab utama kanker payudara yaitu adanya reseptor estrogen (ER) yang merupakan salah satu marker klinis penting dalam kanker payudara. Salah satu senyawa yang dapat menyebabkan kanker payudara adalah *bisphenol-A* (BPA) yang dimana sebagai bahan baku plastik.

Senyawa *bisphenol-A* (BPA) atau *2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane*, merupakan salah satu dari *endocrine disrupting chemicals* (EDCs) yang dapat terakumulasi oleh tubuh akibat residu dari polimer yang terdapat pada pengemas makanan dan minuman (Le, et. al., 2008).

Phloroglucinol merupakan oligomer penyusun *phlorotannin* yang dapat dihasilkan dari alga coklat *Sargassum duplicatum* dimana senyawa tersebut memiliki potensi sebagai efek inhibisi melawan pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7 melalui induksi apoptosis (Kim, 2015). Salah satu pemanfaatan alga coklat yang sering dilakukan adalah pembuatan plastik *biodegradable*.

Plastik *biodegradable* adalah plastik yang dapat diuraikan kembali oleh mikroorganisme secara alami menjadi senyawa yang ramah lingkungan. Salah satu cara untuk mengetahui manfaat alga coklat adalah menggunakan metode *in silico*.

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Gisantya (2017) dengan menggunakan software *ArgusLab*®. Hasil *docking* penelitian tersebut menunjukkan bahwa nilai energi bebas ikatan (ΔG) *Phloroglucinol* dengan ER -6,91549 kkal/mol dan BPA dengan ER -8,41162 kkal/mol yang dimana menjelaskan bahwa *Phloroglucinol* sangat berpotensi untuk dijadikan obat antikanker payudara, sehingga dalam penelitian ini perlu dilakukannya pengujian toksisitas menggunakan software *Toxtree* dan metode *docking* lain menggunakan software *Autodock*.

Pada penelitian Irman (2020), didapatkan

bahwa penggunaan software *Autodock* dan *Toxtree* dapat menggambarkan tingkat keamanan dalam senyawa sehingga metode tersebut akan digunakan dalam penelitian ini.

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini yaitu apakah *phloroglucinol* dari alga coklat dapat digunakan sebagai alternatif bahan baku plastik yang lebih aman dibandingkan *bisphenol-A* bagi kesehatan khususnya bagi kaum wanita?

Tujuan dilakukannya penelitian ini guna memaksimalkan pemanfaatan alga coklat dalam bidang farmasi, terutama sebagai alternatif bahan baku plastik yang aman bagi kesehatan juga ramah lingkungan, mengetahui afinitas dan toksisitas *phloroglucinol* dari

alga coklat terhadap reseptor estrogen (ER) yang dibandingkan dengan afinitas dan toksisitas *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen (ER) menggunakan metode *in silico*.

2 LANDASAN TEORI

Di Indonesia penggunaan plastik bukan merupakan hal baru, bahkan Indonesia termasuk sebagai penyumbang sampah plastik terbesar nomor dua di dunia setelah Cina yaitu sebanyak 11 Juta kilogram/hari. Penggunaan plastik yang tidak terkontrol dapat menyebabkan penimbunan limbah yang dimana plastik yang biasa digunakan merupakan polimer sintetik berasal dari material *polietilen*, *polipropilen*, *polivinylklorida*, yang tidak dapat terdegradasi oleh mikroorganisme di lingkungan sehingga menyebabkan penimbunan limbah yang dapat mengancam kesuburan tanah, mengancam biota laut, juga hasil pembakaran limbah plastik menghasilkan senyawa kimia berupa dioksin yang sangat berbahaya pada perubahan hormon reproduksi hewan dan manusia (Nurhadi, 2003 melalui Handayani, 2003). Penggunaan plastik sangat berbahaya bagi kehidupan manusia khususnya kaum wanita yang dimana plastik mengandung senyawa *bisphenol-A* (BPA) yang dapat menginduksi transformasi neoplastik pada sel-sel epitel payudara dan menginvasi sel-sel kanker dengan cara menguasai reseptor estrogen (ER) (Kim, et. al., 2015).

Bisphenol-A

Bisphenol-A (BPA) atau (*2,2-bis(4-hydroxyphenyl) propane*) merupakan senyawa sintetik dengan formula kimia

$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_2$. BPA tergolong ke dalam kelompok derivat *difenilmetana* dan *bisphenol* dengan dua kelompok hidroksifenil. *Bisphenol-A* (BPA) memiliki bentuk padat, jernih, mudah larut dalam pelarut organik, dan sukar larut dalam air. BPA diproduksi guna memenuhi kebutuhan plastik juga resin epoksi (Pivnenko, et. al., 2015). BPA merupakan agen *eksogenus* pada golongan senyawa *Endocrine Disrupting Chemical* (EDC) yang dimana agen tersebut mampu mengganggu sintesis, sekresi, transport, metabolisme, aksi pengikatan, atau eliminasi dari hormon *blood-borne* alami yang terdapat dalam tubuh serta bertanggung jawab terhadap proses homeostasis, reproduksi, dan perkembangan.

BPA dapat lepas akibat adanya proses pemanasan pada botol, sehingga residu terakumulasi oleh tubuh (Le, et. al., 2008). BPA memiliki kesamaan struktur dengan estradiol (E_2) yang dimana dapat mempengaruhi jalur-jalur yang terhubung pada beberapa endokrin sehingga menjadi penyebab dari berbagai macam penyakit seperti fungsi tiroid, perilaku seksual, kanker, obesitas, dan efek-efek neurologi (Rubin. 2011).

Alga Coklat (*Phaeophyceae*)

Alga coklat banyak dihasilkan dan dijumpai di Indonesia karena luasnya perairan di Indonesia. Pada produksi polimer alam untuk memperoleh plastik *biodegradable* dari alga coklat, bagian yang dimanfaatkan adalah alginatnya. Alginat di ekstrak dari alga coklat (*Phaeophyceae*) misalnya *Sargassum*. *Sargassum duplicatum* mengandung beberapa senyawa yaitu flavonoid, saponin, terpenoid, tannin, *fucoidan*, dan komponen fenolik. Jenis komponen fenolik yang banyak dijumpai pada alga coklat adalah *phlorotannin* yang berkisar antara 0,74% hingga 5,06% (Samee, et. al., 2009).

Phlorotannin masuk ke dalam kelompok senyawa polifenolik yang disintesis oleh polimerisasi monomer *phloroglucinol* (*1,3,5-trihydroxybenzene*) melalui asetat-malonat dalam rumput laut. Aktivitas farmakologis dari *phlorotannin* adalah anti-karsinogenik, anti-proliferatif yang cukup tinggi pada sel-sel *hepatocellular carcinoma* (BEL-7402) dan juga menunjukkan adanya efek anti-proliferatif pada sel kanker payudara (MCF-7) (Stiger-Pouvreau. et., al, 2014).

Estrogen Reseptor

Estrogen reseptor (ER) merupakan salah satu reseptor inti yang memperantarai aksi hormon estrogen dalam tubuh. Di dalam tubuh terdapat dua reseptor estrogen yang dikenal dengan nama Estrogen Reseptor *alpha* ($\text{ER}\alpha$) dan Estrogen Reseptor *beta* ($\text{ER}\beta$) yang dimana keduanya merupakan faktor transkripsi aktivasi ligand yang menstimulasi transkripsi gen target (Nilsson, et.al., 2001). Sebagai target terapeutik, $\text{ER}\alpha$ merupakan faktor yang penting untuk memprediksi prognosis kanker payudara. Sedangkan $\text{ER}\beta$ dapat menghambat proliferasi dan invasi sel kanker payudara (Lazennec, 2001).

In Silico

In silico atau permodelan molekul merupakan metode pengembangan yang digunakan untuk mendapatkan obat baru sehingga dapat memiliki aktivitas yang lebih baik dan toksisitas yang lebih rendah. Metode ini dapat dilakukan dengan suatu rancangan obat melalui modifikasi struktur yaitu mensintesis turunan dari senyawa induk, kemudian struktur tersebut diidentifikasi dan diuji aktivitas biologisnya, sehingga dapat mengubah sifat fisikokimia dan perbedaan aktivitas biologis senyawa (Kesuma dkk, 2018).

Docking

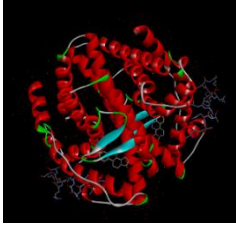
Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah suatu metode komputasi yang bertujuan untuk meniru interaksi suatu molekul ligan dengan protein yang menjadi targetnya pada uji *in-vitro*. Kecocokan antara molekul ligan dan situs aktif proteinnya bersifat spesifik, seperti lubang kunci dengan anak kuncinya (*lock and key*) (Motiejunas & Wade, 2006). Hal ini dapat diraih ketika situs aktifnya menginduksi perubahan konformasi ligan dan membebaskan sejumlah energi Gibbs yang dianggap sebagai energi terendah (Foloppe dan Chen, 2009). Ketika kecocokan sudah didapat, maka konformasi oleh molekul ligan dinamakan konformasi bioaktif (Schneider & Baringhaus, 2008).

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Preparasi Ligan dan Reseptor

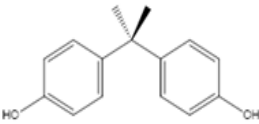
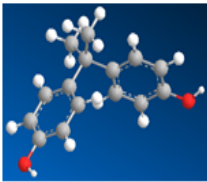
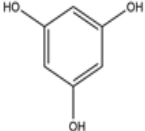
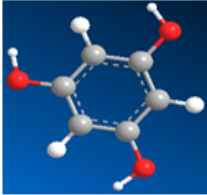
Tahap pertama dalam penelitian ini yaitu dilakukannya preparasi struktur molekul, dimana reseptor estrogen beta ($\text{ER}\beta$) diunduh pada

website rscb.org (*Protein Data Bank*) dengan kode 3OLS. Kemudian dilakukan penghapusan molekul air agar tidak mengganggu proses validasi dan docking, kemudian dipisahkan reseptor estrogen beta ($ER\beta$) dengan ligan alaminya agar mempermudah proses *docking*

Reseptor	Kode	Struktur 3 Dimensi
Reseptor Estrogen Beta ($ER\beta$)	3OLS	

Gambar 1. Hasil preparasi Makromolekul

Selanjutnya yaitu preparasi ligan yang dimana senyawa uji yaitu *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* dilakukan optimasi geometri agar mendapatkan konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial yang rendah. Struktur molekul masing-masing senyawa diperbaiki muatannya dengan menambahkan muatan persial sebelum dilakukan *docking*. Optimasi ini dilakukan menggunakan *software Chem3D Pro 15.0*.

Senyawa	Struktur 2 Dimensi	Struktur 3 Dimensi
<u>Bisphenol-A</u>	 4,4'-(propane-2,2-diyl)diphenol	
<u>Phloroglucinol</u>	 benzene-1,3,5-triol	

Gambar 2. Hasil optimasi molekul

Validasi Metode *Docking*

Pada proses validasi ini dilakukan dengan cara kalkulasi *Rate Mean Square Deviation* (RMSD).

Proses ini bertujuan untuk memperoleh metode yang cocok untuk simulasi *docking* senyawa uji. Dimana reseptor estrogen beta ($ER\beta$) akan dipilih sebagai senyawa alaminya untuk dilakukan proses *docking*. Nilai RMSD yang dapat diterima adalah kurang dari 2 Angstroms ($< 2\text{\AA}$), sehingga memperlihatkan bahwa metode *docking* yang dipakai dapat menghasilkan simpangan yang tidak terlalu besar (Kontoyianni *et al.*, 2004). Adapun parameter validasi metode *docking* yaitu ukuran *grid box*, jumlah *run*, dan *maximum number of evals* (*short*, *medium*, atau *long*).

Ukuran *Grid Box*

Ukuran *grid box* yang digunakan pada proses validasi metode *docking* harus dapat menutupi seluruh bagian senyawa ligan alami dan ligan uji agar diperoleh hasil yang baik. Dilakukan *autogrid* dengan ukuran *gridbox* (40x40x40) menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 dengan dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.6 sehingga didapat hasil sebagai berikut:

Tabel 3. Ukuran Grid Box, Grid Center dan Spasing (Angstrom)

Ukuran <i>Grid Box</i>			Ukuran <i>Grid Center</i>			<i>Spasing (Angstrom)</i>
X	Y	Z	X	Y	Z	
40	40	40	26.647	-23.692	-10.814	0.375

Berdasarkan **Tabel 3.** ukuran *grid box* (40x40x40) didapat ukuran *grid center* yaitu pada koordinat (x,y,z) 26.647; -23.692; -10.814 dan *spasing* 0.375 \AA . Koordinat tersebut nantinya akan digunakan dalam simulasi *docking* senyawa uji.

Simulasi Hasil *Docking*

Tahap selanjutnya yaitu dilakukan simulasi hasil *docking* antara senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen beta ($ER\beta$) dengan ukuran *gridbox* dan koordinat yang sama pada saat melakukan validasi metode *docking*. Simulasi *docking* ini dilakukan guna melihat konformasi interaksi senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* serta afinitas pada sisi aktif reseptor estrogen beta ($ER\beta$).

Simulasi *docking* dilakukan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.6 didapat

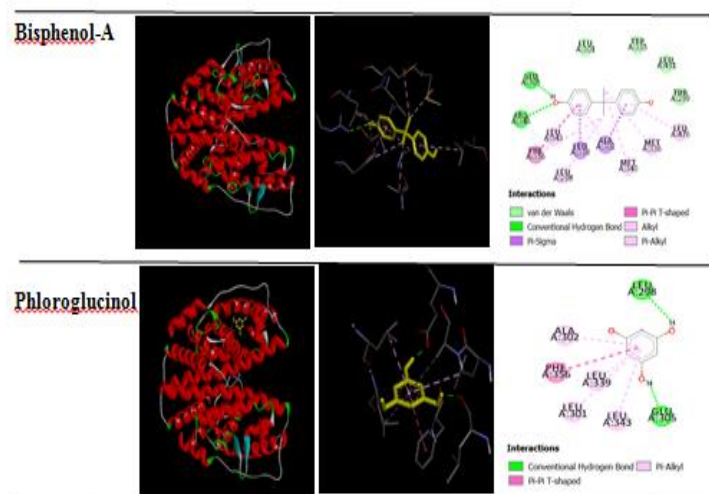
hasil sebagai berikut:

Tabel 4. Simulasi Hasil Docking

Tabel V.4 Simulasi Hasil Docking

No	Nama Senyawa	Free Energi of Binding (Kcal/mol)	Inhibition Constant [μ M (micromolar)]
1	Bisphenol-A	-7.70	2.30
2	Phloroglucinol	-4.67	380.11

Sementara interaksi antara ligan dan reseptor hasil docking senyawa pembanding dan senyawa uji terbaik dalam bentuk dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) sebagai berikut:



Gambar 3. Interaksi senyawa *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen beta ($ER\beta$)

Analisis Hasil Docking

Berdasarkan hasil dari simulasi *docking* yang tertera pada **Tabel 4**, energi bebas ikatan (ΔG) yang didapat dari senyawa *bisphenol-A* sebesar -7,70 Kcal/mol dan senyawa *phloroglucinol* sebesar -4,67 Kcal/mol. Dalam hal ini menunjukkan bahwa senyawa *bisphenol-A* memiliki ikatan yang kuat terhadap reseptornya dibandingkan *phloroglucinol*. Semakin kecil nilai energi bebas ikatan (ΔG) suatu senyawa, maka energi interaksi semakin rendah dan ikatan terhadap reseptor akan semakin kuat, sehingga dalam kasus ini senyawa tersebut dinyatakan toksik dan sulit terurai dalam tubuh. Sementara jika nilai energi bebas ikatan (ΔG) suatu senyawa tersebut lebih tinggi maka energi interaksi akan semakin tinggi juga sehingga ikatan anatar senyawa dengan reseptor akan sulit terbentuk dan akan mudah untuk terurai oleh tubuh. Berdasarkan uraian di atas, dapat

dipastikan bahwa *bisphenol-A* lebih toksik dari pada *phloroglucinol*.

Interaksi kontak residu yang berikatan antara ligan dengan reseptor berdasarkan **Gambar 3**. dengan uraian masing-masing residu yaitu interaksi antara senyawa *bisphenol-A* berikatan dengan asam amino 305 GLU, 346 ARG, 343 LEU, 356 PHE, 339 LEU, 298 LEU, 302 ALA, 340 MET, 336 MET, 476 LEU (10 residu) dan senyawa *phloroglucinol* berikatan dengan asam amino 298 LEU, 343 LEU, 301 LEU, 339 LEU, 305 GLU, 356 PHE, 302 ALA (7 residu). Analisis ikatan hidrogen dari hasil visualisasi antara ligan dengan resptor estrogen beta ($Er\beta$), dapat dilihat bahwa kedua senyawa memiliki dua interaksi ikatan hidrogen yang ditandai dengan garis putus-putus berwarna hijau. Hal tersebut menunjukkan bahwa kedua senyawa uji yaitu *bisphenol-A* dan *phloroglucinol* memiliki aktivitas yang baik dalam mengikat hidrogen. Dengan demikian, dalam menentukan afinitas suatu senyawa berdasarkan nilai terendah energi bebas ikatan (ΔG) lebih diutamakan daripada jumlah ikatan hidrogen.

Parameter Toksisitas

Tabel 5. Parameter toksisitas

Tabel V.5 Parameter Toksisitas

No	Parameter	Senyawa Bhisphenol-A	Senyawa Phloroglucinol
1	Cramer Rules	High (Class III)	Low (Class I)
2	Kroes TTC Decision Tree	Substance would not be expected to be a safety concern	Substance would not be expected to be a safety concern
3	Begign / Bossa Rulerbase	Negative for genotoxic and non-genotoxic concern	Negative for genotoxic and non-genotoxic

Penelitian selanjutnya dilakukan analisis toksisitas senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* menggunakan *software toxtree* versi 3.1.0. Pada analisis toksisitas ini menggunakan 3 parameter yaitu, *cramer rules*, *kroes TTC decision Tree*, dan *begigni/bossa rulerbase*. *Cramer rules* adalah tingkatan toksisitas yang dinilai dari gugus fungsi senyawa. Pada parameter ini, senyawa *phloroglucinol* masuk ke dalam kategori *Low (Class I)* yang dimana senyawa *Phloroglucinol* diprediksi memiliki toksisitas yang sangat rendah (aman), sedangkan pada senyawa *bisphenol-A* masuk ke dalam kategori *High (Class III)* yang dimana artinya senyawa *bisphenol-A* memiliki potensi toksisitas yang tinggi.

Kroes TTC decision tree adalah parameter yang memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa uji terhadap manusia. Jika dilihat dari hasil pada **Tabel 5**, senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* masih berada di ambang batas paparan akan tetapi dengan resiko paparan yang masih rendah.

Selanjutnya parameter *begigni/bossa rulerbase* adalah parameter yang memperlihatkan apakah senyawa uji dapat menyebabkan karsinogenik dan mutagenisitas. Berdasarkan hasil yang dapat dilihat pada **Tabel 5**, senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* menunjukkan hasil negatif dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik dan mutagenisitas.

4 KESIMPULAN

Penelitian ini telah berhasil dilakukan uji *in silico* guna melihat afinitas dari senyawa *phloroglucinol* dan *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta ($ER\beta$). Berdasarkan hasil simulasi docking menunjukkan bahwa nilai energi bebas ikatan (ΔG) *phloroglucinol* terhadap reseptor estrogen beta ($ER\beta$) sebesar -4,67 Kcal/mol dan *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta ($ER\beta$) sebesar -7,70 Kcal/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa *phloroglucinol* memiliki afinitas yang lebih kecil dari pada *bisphenol-A* terhadap reseptor estrogen beta ($ER\beta$), juga hasil dari parameter cramer rules yang menunjukkan bahwa senyawa *phloroglucinol* masuk ke dalam kategori *Low (Class I)* dibandingkan dengan *bisphenol-A* yang masuk ke dalam kategori *High (Class III)*.

Berdasarkan hasil dari dua pengujian tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa *phloroglucinol* memiliki tingkat keamanan yang lebih tinggi dibandingkan *bisphenol-A*, sehingga senyawa *phloroglucinol* dapat dilakukan pengujian toksisitas *in vivo* di laboratorium guna mendapatkan hasil yang lebih akurat sebagai alternatif bahan baku plastik yang aman bagi kesehatan khususnya terhadap kaum wanita.

DAFTAR PUSTAKA

Dwipratama, N. G. 2017. Perbandingan Uji Afinitas Reseptor Estrogen terhadap Bisphenol-A dan Phloroglucinol dari *Sargassum duplicatum* dengan Metode *In silico*. Farmasi Universitas Islam Bandung : Bandung.

- Foloppe, N., & Chen, I.-J. 2009. Conformational Sampling and Energetics of Drug-like Molecules. *Current Medicinal Chemistry*, 16, 3381-3413.
- Handayani, Sarah. 2013. Jangan Salah Pakai dan Pilih Plastik. Available from: URL: <http://www.chem-is-try.org>. Accessed April 14, 2006.
- Kesuma, D., Siswandono., Bambang, T. P., Suko, H. 2018. Uji *in silico* Aktivitas Sitotoksik Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-fenilteourea sebagai Calon Obat Antikanker. *J Pharm Sci Clin Res*. 01:2.
- Kim, Se Kwon, et. al. 2015. Handbook of Anticancer Drugs from Marine Origin. Springer: Switzerland, 9:177-180.
- Lazennec, G., Bresson, D., Lucas, A., Chauveau, C., Vignon, F. (2001). $ER\beta$ Inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells. *Endocrinology* 142:4120–4130.
- Le, H.H., Carlson, E.M., Chua, J.P., Belcher, S.M., 2008. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicol. Lett.* 176, 149–156.
- Maryawan, I. 2020. Uji *In Silico* Reaktivitas Reseptor NMDA (N-Metil-d- Aspartat) Ensefalitis Terhadap Hidroksiprolin. Farmasi Universitas Islam Bandung : Bandung.
- Motiejunas, D., & Wade, R. 2006. Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interactions. In J. B. Taylor & D. J. Triggle (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II Volume 4: Computer-Assisted Drug Design* (Vol. 4, pp. 193-214). Elsevier.
- Mulyani, S, 2013. Menopause Akhir Siklus Menstruasi Pada Wanita di Usia Pertengahan. Yogyakarta: Nuha Medika.
- Pivnenko, K.; Pedersen, G. A.; Eriksson, E.; Astrup, T. F. (2015-10-01). "Bisphenol A and its structural analogues in household waste paper". *Waste Management* 44:39–47. doi:10.1016/j.wasman.2015.07.017
- Rubin, B.S., 2011. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 127, 27–34.
- Samee, H., Li, Z. X., Lin, H., Khalid, J., and Guo,

Y. C. 2009. Antiallergic effects of ethanol extracts from brown seaweeds. *Journal of Zhejiang University Science B*. 10 (2):147-153.

Schneider, G., & Baringhaus, K.-H. 2008. *Molecular Design: Concepts and Applications*. WILEY-VCH.

Stiger-Pouvreau, V., Jégou, C., Cérantola, S., Guérard, F., Le Lann, K., 2014. Phlorotannins in Sargassaceae Species from Brittany (France), in: *Advances in Botanical Research*. Elsevier, pp. 379-411.