

MOLEKULER DOCKING SENYAWA TURUNAN BENZIMIDAZOLE DENGAN PROTEIN TARGET EGFR SEBAGAI OBAT ANTI-KANKER PAYUDARA

¹Fadillah Hakim, ²Fajriah Azra*

^{1,2} Universitas Negeri Padang, Jalan Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Barat, Kota Padang, Sumatera Barat, Indonesia, 25173

*E-mail: bunda_syasfa@yahoo.com

Riwayat Article

Received: 8 January 2026; Received in Revision: 13 September 2026; Accepted: 29 September 2026

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Among various types of cancer, breast cancer occupies a very important position as the leading cause of death among women worldwide. In addition, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) can also play a role in triggering the development of breast cancer. The benzimidazole group allows for various substitution patterns at seven positions, enabling diverse and unique bioactivity in several classes of drugs. This compound has many medical benefits, including antifungal, anticancer, antiulcer, antimicrobial, anticoagulant, human cytomegalovirus (HCMV) antiviral, anti-inflammatory, and HIV-1 inhibitory activities. Technological developments have enabled drug modeling using in silico methods. One widely used method is molecular docking, which is a computer simulation used to predict ligand interactions with the target receptor at its active site. The most stable results of benzimidazole derivative compounds 4d, 4c, 4a and 4i were obtained and achieved the best ADMET feasibility profiles. The insilico approach used in this study has proven effective in accelerating the selection of benzimidazole derivative compounds as determinants for breast anticancer drugs.

Keywords: Moleculer Docking, Breast cancer, EGFR, Derivatives Benizimidazole

Abstrak

Kanker adalah salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Di antara berbagai jenis kanker, kanker payudara menempati posisi yang sangat penting sebagai penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Selain itu, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) juga dapat berperan dalam memicu perkembangan kanker payudara. Golongan Benzimidazole memungkinkan berbagai pola substitusi pada tujuh posisi, yang memungkinkan aktivitas hayati yang beragam dan unik pada beberapa kelas obat. Mereka memiliki banyak manfaat medis, termasuk antifungi, antikanker, antiulkus, antimikroba, antikoagulan, antivirus human cytomegalovirus (HCMV), antiinflamasi, dan inhibitor HIV-1. Perkembangan teknologi telah memungkinkan pemodelan obat menggunakan metode in silico. Salah satu metode yang banyak digunakan adalah docking molekuler, yaitu simulasi komputer untuk memprediksi interaksi ligan dengan reseptor target di situs aktif mereka. Hasil senyawa turunan benzimidazole 4d, 4c, 4a dan 4i yang paling stabil diperoleh dan mencapai profil kelayakan ADMET terbaik. Pendekatan in silico yang digunakan dalam penelitian ini terbukti efektif untuk mempercepat pemilihan senyawa benzimidazole sebagai kandidat obat antikanker payudara.

Keywords: Molekuler Docking, Kanker payudara, EGFR, Turunan Benzimidazole

1. Introduction

WHO telah menunjukkan bahwa lebih dari 1,2 juta individu di seluruh dunia telah terkena kanker payudara. Menurut statistik WHO dari 2019, Indonesia memiliki 58.256 kasus kanker payudara pada tahun tersebut, yang mengakibatkan 22.692 kematian. Pada tahun 2014, kanker payudara merupakan tipe utama di Indonesia, dengan 48.998 kasus yang dilaporkan (Fauziah et al., 2023), karena dianggap sebagai salah satu bentuk kanker paling mematikan yang menyerang wanita. Kementerian Kesehatan Indonesia telah mendokumentasikan 876.665 individu yang didiagnosis dengan kanker payudara di negara ini, mencatat bahwa sekitar 10 dari setiap 100.000 wanita terdampak oleh penyakit ini, menjadikannya kondisi kedua yang paling umum setelah kanker

serviks. Proyeksi tahun 2023 memperkirakan 3,00 juta kasus baru kanker payudara, diikuti oleh kanker paru-paru dengan 2,38 juta kasus. Dengan data ini, jelas bahwa kanker adalah penyakit yang sangat ditakuti oleh banyak orang (Kaur et al., 2024).

Kanker payudara, yang dikenal sebagai *Carcinoma mammae*, merupakan tipe kanker yang paling umum dihadapi oleh wanita. Sel-sel kanker ini mulai tumbuh dalam wilayah payudara, termasuk kelenjar susu, saluran susu serta jaringan penopang, dan kemudian menyebar ke daerah tubuh lainnya (Jabeen et al., 2022). Kanker payudara umumnya menyerang jaringan di kelenjar susu, saluran yang bertugas memproduksi dan mendistribusikan susu, serta jaringan sekeliling yang mendukungnya. Proses perkembangan kanker ini dimulai dengan interaksi sel kanker terhadap karsinogen dan mutasi DNA yang menyebabkan perubahan tidak normal pada protein. Mutasi ini dapat disebabkan oleh bertambahnya usia, gaya hidup tidak sehat (seperti minum alkohol berlebihan, kelebihan berat badan, dan merokok) (Putri & Azra, 2025) dan di era modern saat ini, terjadi perubahan signifikan dalam cara hidup sehari-hari masyarakat, terutama dalam kebiasaan makan. Pola makan yang tidak baik dapat menyebabkan berbagai penyakit yang dapat memengaruhi kesehatan (Toni & Azra, 2022).

Salah satu upaya untuk menyembuhkan atau mengobati kanker adalah kemoterapi (Gu et al., 2025). Efek samping kemoterapi meliputi kerontokan rambut, yang dapat menyebabkan kebotakan total. Selain itu, kerusakan pada sumsum tulang dapat mengakibatkan penurunan kadar hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih, yang berujung pada rasa lemas, keletihan, sesak napas, serta peningkatan risiko perdarahan dan infeksi. Kulit mungkin tampak kebiruan atau hitam, kering, dan mungkin ada rasa gatal di bagian mulut dan tenggorokan. Infeksi jamur dapat terjadi, mengakibatkan ketidaknyamanan saat menelan. Pasien juga bisa merasakan mual, muntah, dan nyeri perut yang terkait dengan sistem pencernaan (Johanes Parasian et al., 2023).

Berdasarkan penelitian (Shinde et al., 2023), gugus benzimidazol memungkinkan berbagai pola substitusi pada tujuh posisi, sehingga memungkinkan bioaktivitas yang beragam dan unik dalam beberapa kelas obat. Sebagai contoh, senyawa yang mengandung farmakofor benzimidazol termasuk dalam beberapa terapi, termasuk agen antimikroba, agen antivirus terhadap beberapa virus seperti HIV, flu, dan herpes (HSV-1), agen antitumor, agen antiinflamasi, agen antelmintik, serta agen antipprotozoa, dan agen antimikroba. Dikutip dari (Naveen Kumar et al., 2024). Salah satu senyawa heterosiklik terfusi yang sangat efektif dengan atom nitrogen adalah benzimidazol, yang dianggap sebagai struktur inti penting di bidang kedokteran. Karena beragam efek biologisnya, banyak peneliti tertarik pada kimia senyawa ini. Zat-zat ini memainkan peran penting dalam penemuan dan pengembangan obat baru. Mereka memiliki banyak manfaat medis, termasuk antijamur, antikanker, antiulkus, antimikroba, antikoagulan, antivirus human cytomegalovirus (HCMV), antiinflamasi, dan penghambat HIV-1. Penelitian yang dilaporkan dalam jurnal (Shinde et al., 2023) berfokus pada sintesis turunan benzimidazol baru menggunakan metode sintesis yang sederhana dan efisien, serta karakterisasi senyawa yang dihasilkan. Selain membahas sintesis dan karakterisasi, penelitian ini juga melaporkan aktivitas biologis senyawa terhadap kanker payudara, khususnya menggunakan sel kanker payudara MCF-7 (Shinde et al., 2023).

Salah satu pendekatan yang sering dipakai adalah pengikatan molekular, sebuah simulasi berbasis komputer yang bertujuan untuk meramalkan interaksi antara ligan dan reseptor sasaran di lokasi aktifnya (Effendi et al., 2023). Pendekatan ini dipilih dalam proses pengembangan obat baru karena memiliki beberapa keuntungan, seperti waktu yang lebih singkat dan biaya yang lebih terjangkau. Selain itu, pendekatan ini lebih efektif dibandingkan dengan teknik *in vitro* dan *in vivo* yang biasanya memerlukan waktu serta pengeluaran yang jauh lebih tinggi (Hakiki et al., 2024). Dalam penelitian (Shinde et al., 2023), metode komputasi (*in silico*) seperti molecular docking, yang dapat digunakan untuk memprediksi interaksi senyawa dengan protein target dengan lebih cepat dan efisien, tidak digunakan. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang ini, penulis tertarik untuk melakukan "molecular docking" senyawa turunan benzimidazole dengan protein target EGFR sebagai kandidat obat kanker payudara sesuai dengan aturan lipincion dan profil kelayakan ADMET.

2. Methodology

2.1. Alat

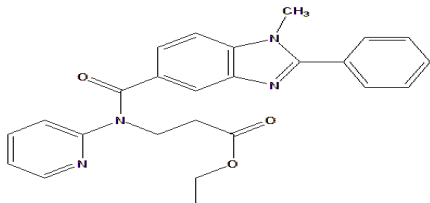
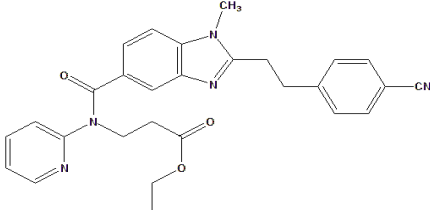
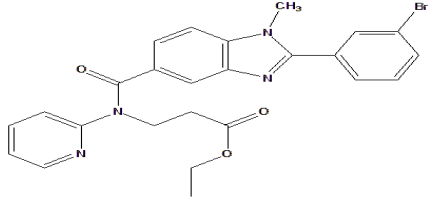
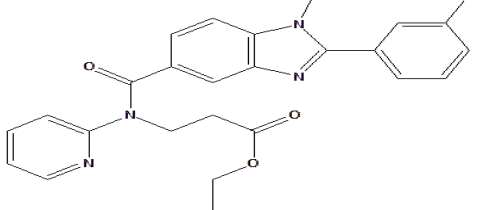
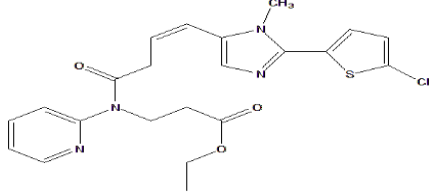
Perangkat yang digunakan adalah laptop Axio Hype 5 AMD X5-2 Lollipop Edition dengan spesifikasi prosesor AMD Ryzen™ 5-7430U, dengan kecepatan hingga 4,3 GHz Turbo, 6 core, dan 12 thread.

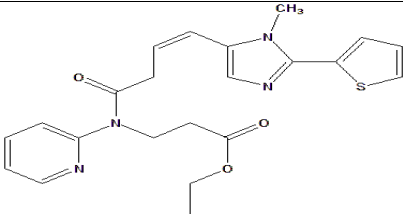
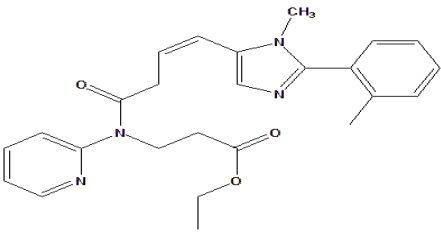
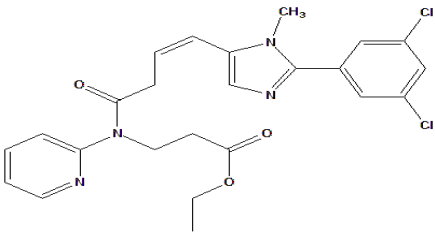
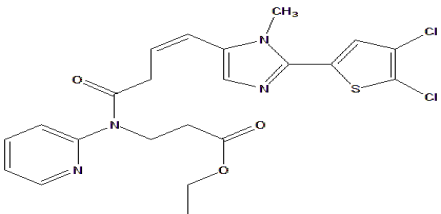
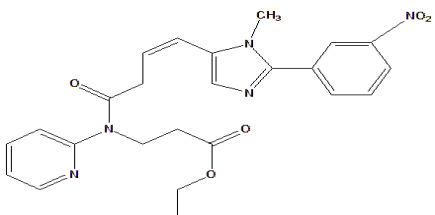
Perangkat lunak yang digunakan adalah Protein Data Bank, Molecular Operating Environment (MOE) Moe2099.99, Discovery Studio Visualizer 2019 (DSV), ChemDraw Pro 8.0, pkCSM, dan SwissAdme.

2.2. Bahan

Bahan penelitian dalam penelitian ini menggunakan 10 senyawa turunan benzimidazol untuk terapi kanker payudara. Senyawa-senyawa tersebut berasal dari penelitian yang dipublikasikan oleh Shinde et al. (Shinde et al., 2023), yang telah di sintesis dan diuji aktivitas biologisnya. Dapat dilihat pada tabel 1.

Table 1. Struktur senyawa turunan Benzimidazole dan IC₅₀

Senyawa	Struktur	IC ₅₀ (μ M)
4a		18.06
4b		13.82
4c		17.94
4d		30.55
4e		9.92
4f		10.11

		
4g		25.67
4h		17.12
4i		9.14
4j		12.66

2.3. Prosedur Kerja

2.3.1. Preparasi Resptor

Protein Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal (EGFR) diperoleh dari Protein Data Bank <https://www.rcsb.org/> kode PDB: 8A2A dengan resolusi 1,7 Å dan tidak bermutasi. Pada tahap pertama, protein dipersiapkan terlebih dahulu dengan membersihkan protein dari air. Pada preparasi awal menggunakan perangkat lunak DSV (BIOVIA Discovery Studio Visualizer), diikuti dengan preparasi lebih lanjut dengan perangkat lunak Moe2009.99 dengan menghilangkan ligan alami. Untuk preparasi protein menggunakan forcefield dengan Amber10EHT.

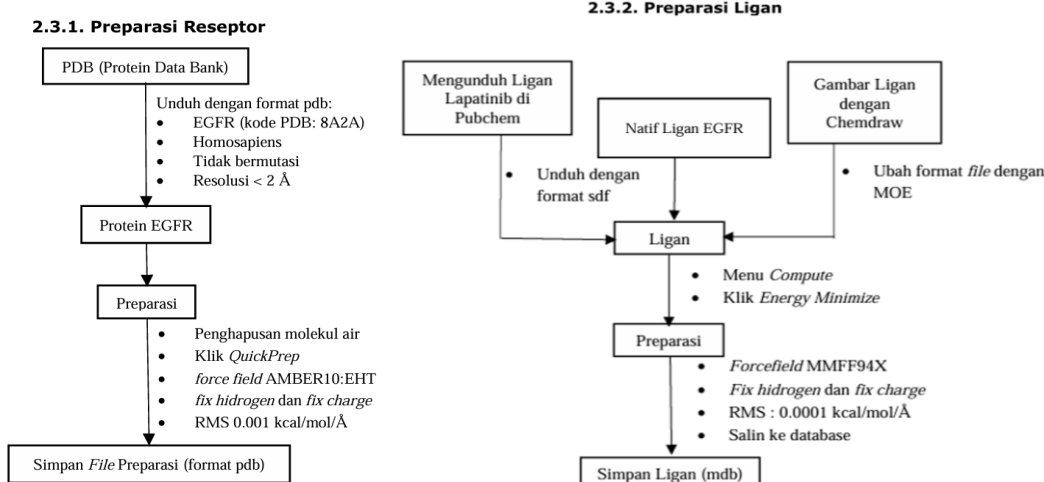


Figure 1. Tahapan Preparasi Reseptor dan Ligan

2.3.2. Preparasi ligan

Preparasi ligan dimulai dengan menggambar 10 senyawa benzimidazole dengan menggunakan perangkat lunak ChemDraw Pro 8.0. Dilanjutkan dengan preparasi menggunakan perangkat lunak Moe2009.99 untuk preparasi ligan dengan menggunakan forcefield MMFF94x.

2.3.3. Docking dan Visualisasi

Prosedur docking dilakukan dengan bantuan perangkat lunak Moe2009.99. Parameter yang diatur mencakup aspek pemilihan skor (London dG dan GBIV/WSA dG) serta metode pemilihan yaitu Penempatan menggunakan Triangle Matcher dan Penyempurnaan dengan Rigid Receptor. Konformasi pose dilakukan sebanyak 30 kali dengan masing-masing pose diulang sebanyak 5 kali. Hasil docking yang diambil didasarkan pada energi bebas pengikatan terendah (S-score, kcal/mol) dan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) dari hasil docking yang kurang dari 2 Å. Visualisasi interaksi antara ligan dan reseptor dilakukan dengan menggunakan Moe2009.99 dan BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DSV).

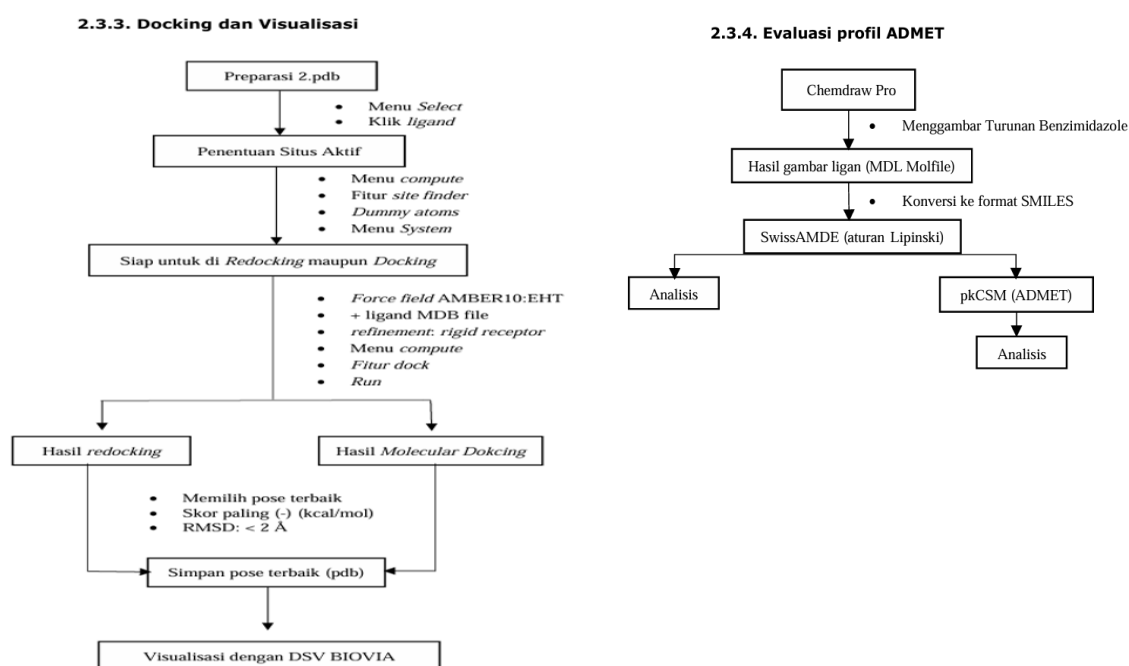


Figure 2. Tahapan Docking, Visualisasi dan Evaluasi profil ADMET

2.3.4. Evaluasi profil ADMET

Karakteristik kesamaan obat serta ADME dari kandidat obat dianalisis menggunakan pendekatan *in silico* dengan memanfaatkan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>). Parameter yang diperiksa mengacu pada lima prinsip dasar dari Lipinski (Fan et al., 2022), yaitu berat molekul tidak melebihi 500, jumlah maksimum donor ikatan hidrogen sebanyak 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, dan sifat lipofilisitas (LogP) tidak lebih dari 5. Estimasi toksisitas dilakukan dengan menggunakan pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/predictio>).

3. Results and Discussion

Hasil docking untuk turunan senyawa benzimidazole dapat dilihat pada tabel 2. Terlihat bahwa senyawa 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i dan 4j memiliki nilai docking terkecil secara berurutan, yaitu (-8,9043), (-10,2355), (-9,2788), (-9,5082), (-9,5301), (-8,6861), (-8,4086), (-8,7203), (-8,3529), (-8,6260) dengan RMSD <2, sedangkan nilai docking untuk lapatinib adalah -9.1978 dengan RMSD 1,1420. Berdasarkan nilai docking yang diperoleh dari senyawa 4b nilai docking tersebut lebih negatif dibandingkan dengan lapatinib, sedangkan 4c 4d dan 4e memiliki skor range -9 sama dengan lapatinib.

Table 2. Interaksi ligan dengan EGFR (BA2A)

Receptor	Binding affinity	RMSD	Amino Acid Residue Interactions	
			Hydrogen	Non-hydrogen
Lapatinib	-9.1978	1.1420	Thr854	Asp855, Phe856, Leu862, Ile759, Leu788, Leu747, Leu858, Met766, Val726, Ala743, Gly857, Lys745
4a	-8.9043	1.3575	Lys745, Thr790	Phe856, Met766, Leu777, Leu788, Leu858, Leu862, Leu747, Ala743, Val726, Ile759, Leu861
4b	-10.2355	1.6088	Gly857	Asp855, Phe856, Met766, Leu777, Leu788, Leu961, Val726, Lys745, Leu858, Ala743, Leu747, Leu862, Ala755
4c	-9.2788	1.9407	Gly857	Met766, Leu747, Phe856, Asp855, Leu858, Leu862, Leu861, Leu788, Ile759
4d	-9.5082	1.5428	Gly857, Phe856, Lys745	Thr854, Cys775, Leu788, Ala743, Ala763, Val726, Leu844
4e	-9.5301	1.5984	Lys745	Asp855, Phe856, Met766, Leu777, Leu788, Leu861, Ile759, Leu858, Leu747, Leu862, Ala755
4f	-8.6861	1.7260		Leu788, Phe856, Cys775, Asp855, Gly857, Leu858, Ala743, Leu844, Leu862, Leu747, Ile759, Leu861
4g	-8.4086	1.6037		Asp855, Phe856, Leu788, Ile759, Leu861, Ala743, Leu844, Met793, Leu777, Met766, Val726, Leu718, Gly857, Thr790, Gln791
4h	-8.7203	1.4268	Gly857	Met766, Glu758, Leu777, Phe856, Ala763, Leu788, Ile759, Leu861, Ala755, Leu858, Leu747, Leu862, Phe723
4i	-8.3529	1.5885	Lys745	Gly857, Asp855, Thr790, Gln791, Leu777, Leu788, Leu861, Ala743, Leu792, Val726, Leu1001, Leu718, Phe856, Met793
4j	-8.6260	1.1667		Asp855, Leu788, Leu844, Val726, Ala743, Lys745

Hasil penambatan menunjukkan bahwa interaksi ligan yang terjadi pada protein Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal (EGFR) dengan senyawa 4a memiliki 2 ikatan hidrogen Lys745 dan Thr790. 4b, 4c, dan 4h memiliki 1 ikatan hidrogen Gly857. 4d memiliki 3 ikatan hidrogen Gly857, Phe856 dan Lys745. 4e memiliki 1 ikatan hidrogen Lys745. 4i memiliki 1 ikatan hidrogen Lys745. Untuk 4f, 4g, 4h dan 4j tidak ada ikatan hidrogen konvensional. Sedangkan lapatinib sebagai control positif memiliki 1 ikatan hidrogen Thr854. Ikatan hidrogen merupakan jenis ikatan paling kuat yang melibatkan atom hidrogen. Ikatan ini berperan penting dalam mempertahankan kestabilan struktur kompleks. Bertambahnya jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk akan menghasilkan struktur yang lebih rumit. Selain ikatan hidrogen, interaksi listrik dan interaksi hidrofobik juga berkontribusi pada kestabilan ligan terhadap reseptor. Ikatan hidrogen adalah jenis ikatan terkuat yang melibatkan atom hidrogen. Ikatan yang terbentuk ini berfungsi untuk menjaga kestabilan struktur rumit. Dengan semakin banyak ikatan hidrogen yang ada, struktur yang terbentuk menjadi semakin kompleks (Tilaqza et al., 2023). Ikatan hidrogen menyebabkan energi ikatan yang lebih kecil sehingga interaksi kompleks protein ligan-target menjadi stabil (Aini et al., 2022). Jadi, hasil terbaik dari interaksi ligan turunan benzimidazol dengan protein Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal (EGFR) dan aplikasi ikatan kuat adalah senyawa 4d terlihat pada gambar 1. Selain 4d, 4a, 4b, 4e, 4i, 4h juga memiliki potensi karena memiliki ikatan hidrogen.

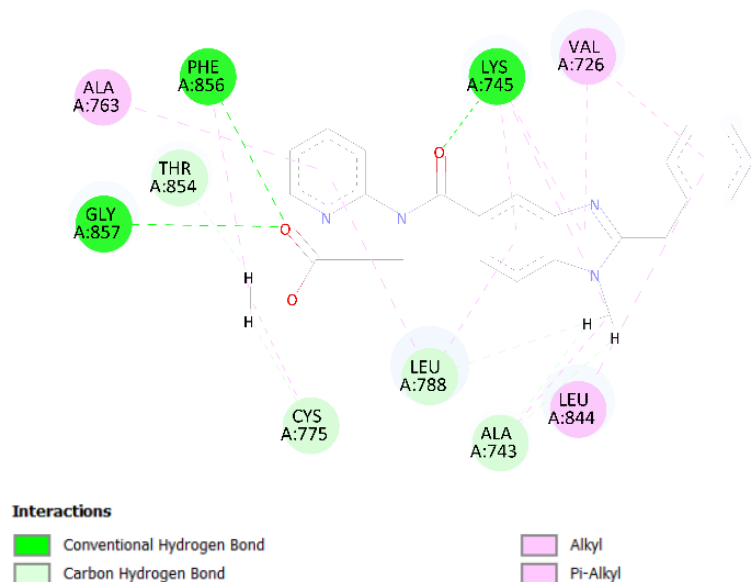


Figure 3. Visualisasi senyawa turunan benzimidazole 4d

Pemodelan molekuler adalah pendekatan berbasis komputer yang digunakan untuk membantu dalam perancangan penemuan obat, dengan tujuan mengurangi baik biaya penelitian maupun durasinya. Selain itu, metode ini terbukti bermanfaat dalam meningkatkan hasil biovariabilitas dengan menghubungkan hasil dari eksperimen in vitro atau in vivo yang dikumpulkan. Hasil dari pemodelan molekuler ligan berinteraksi dengan residu pada dinding pocket protein melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan GLY857, PHE856, dan LYS745. Di samping itu, ada ikatan antara karbon dan hidrogen yang memberikan tambahan stabilitas. Interaksi hidrofobik dalam bentuk alkil dan n-alkil dengan residu seperti LEU788, VAL726, ALA743, dan CYS775 semakin memperkuat kompleks antara ligan dan protein. Gabungan interaksi ini menunjukkan bahwa ligan memiliki kecenderungan yang kuat terhadap situs aktif EGFR. Docking molekuler dilakukan untuk menentukan potensi afinitas sepuluh senyawa turunan benzimidazol (4a–4j) terhadap protein target, yaitu Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal (EGFR).

Table 3. kepatuhan Obat (Aturan Lipinski)

Senyawa	Z Parameter			
	Berat molekul (MW) (g/mol)	Aseptor ikatan H	Donor ikatan H	Lipofilisitas Log Po/w
4a	428.48 g/mol	5	0	2.81
4b	482.53 g/mol	6	1	1.58

4c	507.38 g/mol	5	0	3.39
4d	442.51 g/mol	5	0	2.75
4e	468.96 g/mol	5	0	2.91
4f	434.51 g/mol	5	0	2.43
4g	442.51 g/mol	5	0	3.02
4h	497.37 g/mol	5	0	3.75
4i	503.40 g/mol	5	0	3.38
4j	473.48 g/mol	7	0	1.96
Lapatinib	581.06 g/mol	8	2	3.44

Pada Tabel 3. Menunjukkan bahwa senyawa 4c, 4i dan lapatinib melebihi batas sedikit, sementara 4a, 4b, 4d, 4e, 4f dan 4j memiliki massa molekul yang sesuai dengan kriteria Lipinski. Selain itu, semua senyawa memenuhi kriteria Lipinski terkait dengan donor hidrogen, penerima ikatan hidrogen, dan log P. Berdasarkan (Fan et al., 2022) mengenai kriteria Lipinski: (1) Jumlah donor ikatan hidrogen tidak boleh lebih dari lima; (2) Jumlah penerima ikatan hidrogen tidak boleh melebihi sepuluh; (3) Massa molekul harus kurang dari 500; (4) Koefisien partisi (logP) tidak boleh lebih dari 5. Dikutip dari (Misran et al., 2025). Perbedaan berat molekul dapat memengaruhi bagaimana senyawa diserap, didistribusikan, diubah dalam tubuh, dan diekskresikan. Sangat penting untuk menentukan seberapa efektif obat bekerja dalam tubuh. Misalnya, senyawa yang memiliki berat molekul lebih kecil biasanya memiliki kemampuan untuk melewati membran dan diserap lebih baik. Selain berat molekul, nilai log P yang baik penting untuk memastikan kelarutan dan penetrasi membran yang optimal dalam konteks farmakokinetik, dan biasanya sesuai dengan Aturan Lima Lipinski. Secara umum, nilai log P ideal berada di bawah 5, karena menunjukkan bahwa molekul memiliki keseimbangan antara sifat lemak dan air, yang sangat penting untuk proses penyerapan dan penyebaran dalam tubuh. Untuk hasil Kesesuaian Obat in-silico (aturan Lipinski) hanya 4c, 4i dan lapatinib yang melebihi aturan lipinski. Aturan lima Lipinski penting untuk menentukan senyawa kandidat obat dengan diperlakukan sebagai senyawa mirip obat (Aini et al., 2022).

Table 4. Profil kelayakan ADMET

Parameter	Compounds										
	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	Lapatinib
Absorption											
Water solubility (logS)	-2.938	-3.04	-2.93	-2.92	-2.94	-2.94	-2.94	-2.94	-2.47	-2.92	-3.933
Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.126	0.53	1.1	1.104	1.1	1.111	1.146	0.88	1.092	0.601	0.577
P-glycoprotein substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
VDss in human (log L/kg)	-0.555	-0.089	-0.572	-0.412	-0.629	-0.605	-0.569	1.691	-0.654	-0.478	0.138
Fraction unbound in human (Fu)	0.241	0.225	0.238	0.258	0.232	0.234	0.242	0.417	0.232	0.259	0.191

BBB permeability (log BB)	-0.56	-0.745	-0.745	-0.388	-0.908	-0.727	-0.564	-1.382	-1.078	-1.062	-1.11
Metabolism											
CYP1A2 inhibitor	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
CYP2C9 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Excretion											
Total clearance (log ml/min/kg)	0.656	1.012	0.55	0.847	0.797	0.977	0.67	0.578	0.719	0.396	0.578
Toxicity											
Maximum tolerated dose (MRTD)	-0.054	-0.254	-0.081	-0.276	-0.127	-0.104	-0.075	2.919	-0.131	-0.013	0.624
AMES toxicity	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	No
Hepato-toxicity	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes

Pada Tabel 4, dirinci sifat farmakokinetik ADMET dari senyawa turunan yang dihasilkan dari docking dengan protein target EGFR (kode PDB: 8A2A) dalam tubuh dan kesesuaiannya sebagai obat. Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai metode pemberian, dan biasanya mengalami proses penyerapan, distribusi, dan pengikatan untuk mencapai tempat kerja dan memberikan dampak. Selanjutnya, obat akan dieliminasi dari tubuh baik dengan atau tanpa perubahan kimia (metabolisme). Farmakokinetik terdiri dari 4 tahap, yaitu penyerapan (A), distribusi (D), metabolisme (M), dan pengeluaran (E). Toksisitas mengacu pada seberapa besar kerusakan yang dapat ditimbulkan suatu zat ketika terpapar pada makhluk hidup (Nursanti et al., 2023).

Hasil kelarutan dalam air menunjukkan bahwa senyawa 4a-4j dan lapatinib larut. Untuk Batasan kelarutan yaitu -10 hingga -6 adalah kurang larut, -6 hingga -4 adalah larut sedang, -4 hingga -2 adalah larut, -2 hingga 0 adalah sangat larut. -10 hingga -6 kurang larut, -6 hingga -4 larut sedang, -4 hingga -2 larut, -2 hingga 0 sangat larut (İslamoğlu & Hacifazlıoğlu, 2022). Kelarutan sebuah senyawa dalam air (logS) menggambarkan seberapa larut suatu molekul dalam air pada suhu 25°C. Obat yang memiliki kelarutan lipid biasanya kurang diserap dengan efektif jika dibandingkan dengan obat yang larut dalam air, terutama ketika diberikan melalui jalur enterik (Pires et al., 2015). Nilai kelarutan merupakan faktor krusial yang berdampak pada farmakokinetik, terutama terkait distribusi dan metabolisme obat di dalam organisme. Tingginya kelarutan memfasilitasi peningkatan bioavailabilitas zat aktif, yang memungkinkan distribusi yang lebih efektif ke dalam sirkulasi darah serta jaringan yang ingin dijangkau. Zat dengan kelarutan yang baik juga cenderung lebih mudah menembus membran biologis, yang mendukung proses penyerapannya (Rasida et al., 2024). Hasil dari prediksi Permeabilitas Caco-2 adalah 4a, 4c, 4d, 4e, 4g, 4h, 4f, dan 4i memiliki nilai yang lebih besar dari >0,90, sedangkan permeabilitas Caco-2 kecil dari 0,90 adalah 4b, 4j dan lapatinib. Hal ini sesuai dengan nilai Batas Permeabilitas Caco-2 >0,90 (Akhmal Muslikh et al., 2023). Permeabilitas tertinggi menunjukkan kapasitas superior untuk melewati penghalang usus dan, akibatnya, penyerapan yang lebih efisien ke dalam sirkulasi

sistemik, yang dapat meningkatkan efikasi (Sindi et al., 2025). Sebaliknya, reticuline menunjukkan permeabilitas rendah, menunjukkan bahwa bioavailabilitas oral mungkin terbatas. Sel Caco-2 berasal dari sel adenokarsinoma kolorektal epitel manusia. Stratifikasi sel Caco2 sering dimanfaatkan sebagai model in vitro untuk mukosa usus manusia guna meramalkan absorpsi obat yang diadministrasikan secara oral (Pires et al., 2015). Hasil dari prediksi substrat P-glikoprotein senyawa uji responsnya adalah 'Ya'. Senyawa yang bukan substrat P-gp dapat berhasil melewati penghalang P-gp. Senyawa-senyawa ini menunjukkan bioavailabilitas yang baik. P-gp melindungi tubuh dari zat beracun dan asing (Rampogu, 2025). Fungsinya adalah sebagai penghalang biologis dengan menghilangkan racun dari sel (Pires et al., 2015).

Hasil dari prediksi distribusi VDss menunjukkan nilai logVDss yang tinggi adalah 4a, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i dan 4j, sedangkan nilai logVDss yang rendah adalah 4b dan lapatinib. Hal ini sejalan dengan batasan yang menyatakan bahwa nilai logVDss dianggap rendah jika berada di bawah 0,71 L/kg (logVDss 0,45) (Akhmal Muslikh et al., 2023). Dengan meningkatnya VD, jumlah obat yang tersebar dalam jaringan akan semakin besar dibandingkan dengan plasma. Sebuah senyawa dinilai memiliki distribusi yang baik jika nilai VDss-nya melebihi 0,45 (Mvondo et al., 2021). Volume distribusi (VDss) adalah volume teoretis yang diperlukan agar dosis keseluruhan sebuah obat dapat tersebar dengan merata untuk mencapai konsentrasi yang setara dengan yang ada dalam plasma darah (D. E. V. Pires et al., 2015). Berdasarkan prediksi fraksi tidak terikat (Fu), 4h menunjukkan nilai Fu yang lebih tinggi dibandingkan dengan 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4i, dan 4j dan lapatinib. Suatu senyawa dianggap memiliki Fu tinggi jika nilai prediksinya >20%, Fu sedang jika berada dalam kisaran 5–20%, dan Fu rendah jika <5% (Wahid Rizaldi Akili et al., 2023). Sumber lain menyatakan bahwa prediksi pengikatan protein plasma menunjukkan pengikatan sedang hingga tinggi untuk sebagian besar senyawa, dengan nilai fraksi tak terikat berkisar antara 0,15 hingga 0,45 (Leung et al., 2023). Fu yang tinggi memungkinkan aktivitas farmakologis yang signifikan. Sebaliknya, nilai Fu yang rendah menunjukkan pengikatan yang lebih besar terhadap protein plasma, yang dapat mengurangi efektivitasnya (Misran et al., 2025). Obat dianggap lebih efektif jika berada dalam bentuk bebas di dalam plasma. Fraksi obat yang tidak terikat sangat krusial dalam menentukan efektivitas obat, karena biasanya hanya obat yang tidak terikat inilah yang dapat berinteraksi dengan reseptor (Nofianti et al., 2024). Fu (fraksi tak terikat) juga merupakan parameter farmakokinetik yang penting karena mempengaruhi berbagai faktor efektivitas obat dan efek samping (termasuk filtrasi glomerulus di ginjal, klirens total, dan metabolisme hati) (Klimoszek et al., 2024).

Berdasarkan hasil prediksi permeabilitas sawar darah-otak (BBB) menunjukkan 4i, 4j dan lapatinib memiliki permeabilitas BBB yang lebih besar dari nilai BBB -1 dibandingkan dengan 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h yang memiliki nilai BBB < -1. Jika nilai logBB lebih besar dari 0,3, zat tersebut melewati sawar darah-otak, sedangkan jika nilai logBB lebih rendah dari -1, zat tersebut terdistribusi ke dalam otak dalam jumlah kecil (Klimoszek et al., 2024). Sawar darah-otak (BBB) adalah sawar semipermeabel yang menutupi mikrovaskulatur sistem saraf pusat (SSP). Di dalam kapiler, sel endotel berbentuk baji melapisi permukaan bagian dalam pembuluh darah, membentuk sambungan ketat yang luas. Bersama dengan jaringan reseptor, transporter, pompa efluks, dan komponen seluler lainnya, BBB mengontrol masuk dan keluarnya molekul dari kompartemen vaskular ke dalam otak. Sawar darah-otak yang utuh mencegah masuknya sebagian besar zat yang dibawa darah ke dalam otak. Namun, perlu dicatat bahwa meskipun melindungi otak, sawar darah-otak juga mencegah lebih dari 98% obat molekul kecil dan semua terapi makromolekul memasuki otak (Wu et al., 2023).

Analisis metabolisme menunjukkan bahwa inhibitor hampir semua senyawa uji memiliki hasil yang mirip, Hasil metabolisme menunjukkan bahwa turunan benzimidazol dengan metabolisme yang cukup baik adalah 4b, 4d, 4h, 4i, 4j dan lapatinib. Sementara selain dari itu, memiliki metabolisme yang kurang baik karena hasil sitokrom P450 banyak menunjukkan 'Ya'. Beberapa obat atau zat dapat menghambat aktivitas enzim CYP450, sehingga menyebabkan penurunan metabolisme obat yang diberikan bersamaan. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan kadar obat, sehingga meningkatkan risiko efek samping dan toksisitas (Mudiana, 2024). Oleh karena itu, penting untuk menilai kemampuan suatu senyawa untuk menghambat sitokrom P450 (D. E. V. Pires et al., 2015). Enzim sitokrom P450 dicirikan oleh kemampuannya untuk mengkatalisis reaksi oksidatif, seringkali melibatkan penyisipan atom oksigen ke dalam substrat. Enzim ini dinamai berdasarkan puncak serapan karakteristiknya pada 450 nm ketika terikat pada karbon monoksida. Enzim CYP terutama ditemukan di hati tetapi juga terdapat di jaringan lain termasuk saluran pencernaan, paru-paru, dan ginjal (Mudiana, 2024).

Hasil prediksi ekskresi klirens total menunjukkan bahwa semua senyawa uji kecuali 4h dan 4j memiliki klirens total yang cukup baik, yang mana 4h dan 4j memiliki klirens total yang rendah karena senyawa tersebut memiliki nilai klirens total di bawah 0,5 yang menunjukkan retensi tubuh yang lebih lama (Aloui et al., 2024). Estimasi klirens total, yang dituliskan dalam log (ml/min/kg), adalah jumlah plasma yang sepenuhnya dibersihkan dari zat obat setiap satuan waktu oleh organ yang mengeluarkan obat dari badan. Pengetahuan tentang parameter ini diperlukan untuk menentukan dosis pemeliharaan obat (Klimoszek et al., 2024).

Hasil prediksi dari Dosis Maksimum yang Dapat Ditoleransi (MRTD) menunjukkan bahwa 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i dan 4j memiliki MRTD yang lebih rendah dibandingkan lapatinib. MRTD yang kurang dari atau sama dengan 0,477 log(mg/kg/hari) dianggap rendah (tidak toksik), sementara nilai yang lebih besar dari 0,477 log(mg/kg/hari) dianggap tinggi (toksik) (Liu et al., 2012). Dosis Maksimum yang Dapat Ditoleransi (MRTD) membantu kita dalam menentukan dosis awal yang toksik untuk manusia dari suatu zat kimia. Model yang digunakan dalam pkCSM dikembangkan menggunakan 1.222 titik data eksperimental dari uji klinis manusia. Nilai parameter MRTD yang diperoleh diberikan sebagai log(mg/kg/hari). Perhitungan parameter ini bermanfaat dalam menentukan dosis awal maksimum yang direkomendasikan untuk obat investigasi (Klimoszek et al., 2024). Hasil uji toksisitas AMES menunjukkan bahwa 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4h, 4i dan lapatinib adalah 'tidak' sedangkan 4g dan 4j adalah 'Ya'. Hasil yang baik dari pengujian ini menunjukkan bahwa senyawa itu memiliki sifat mutagenik dan dapat berperan sebagai karsinogen. Uji toksisitas AMES adalah metode yang sering digunakan untuk menilai senyawa yang mungkin memiliki karakter mutagenik dengan bantuan bakteri (Wulan Dari et al., 2025). Hasil uji hepatotoksitas menunjukkan bahwa 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h dan 4i tidak hepatotoksik, sedangkan 4a, 4b, 4j dan lapatinib hepatotoksik. Sebuah senyawa dianggap hepatotoksik jika terdapat minimal satu peristiwa patologis atau fisiologis di hati yang sangat terkait dengan gangguan fungsi hati yang normal. Kerusakan hati yang disebabkan oleh obat merupakan salah satu masalah keamanan utama dalam proses pengembangan obat dan merupakan penyebab penting dari kegagalan dalam pengembangan obat.

4. Conclusion

Berdasarkan penelitian molekuler terkait docking senyawa turunan benzimidazol, hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki hasil docking yang baik, interaksi ligan yang kuat, memenuhi aturan Lipinski, serta memiliki profil ADMET yang menjanjikan. Secara khusus, senyawa turunan benzimidazol yaitu 4d, 4c, 4a dan 4i memiliki tingkat kestabilan yang paling baik serta memenuhi profil kelayakan ADMET yang terbaik. Pendekatan in silico yang digunakan dalam penelitian ini terbukti berhasil mempercepat proses pemilihan senyawa benzimidazol turunan sebagai kandidat obat untuk mengatasi kanker payudara.

References

- Aini, N. S., Kharisma, V. D., Widyananda, M. H., Murtadlo, A. A. A., Probojati, R. T., Turista, D. D. R., Tamam, M. B., Jakhmola, V., Yuniarti, E., Al Aziz, S., Ghifari, M. R., Albari, M. T., Mandeli, R. S., Ghifari, M. A., Purnamasari, D., Oktavia, B., Lubis, A. P., Azra, F., Fitri, F., ... Zainul, R. (2022). In Silico Screening of Bioactive Compounds from *Garcinia mangostana* L. Against SARS-CoV-2 via Tetra Inhibitors. *Pharmacognosy Journal*, 14(5), 575–579. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.138>
- Akhmal Muslikh, F., Kurniawati, E., Ma, B., Zeptyan Zenmas, S., Salmasfattah, N., Akhwan Dhafin, A., Prasetyawan, F., & Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, I. (2023). ADMET Prediction of the Dominant Compound from Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) using pkCSM: A Computational Approach. *International Journal of Contemporary Sciences (IJCS)*, 1(1), 33–38. <https://doi.org/10.55927/ijcs.v1i1.7271>
- Aloui, M., El fadili, M., Mujwar, S., Er-rahmani, S., Abuelizz, H. A., Er-rajy, M., Zarougui, S., & Elhallaoui, M. (2024). Design of novel potent selective survivin inhibitors using 2D-QSAR modeling, molecular docking, molecular dynamics, and ADMET properties of new MX-106 hydroxyquinoline scaffold derivatives. *Heliyon*, 10(19). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38383>

- Effendi, N., Saputri, N. A., Purnomo, H., & Aminah, A. (2023). In Silico ADME-T dan Molekular Docking Analog Tamoxifen Sebagai Kandidat Agen Terapi Kanker Payudara. *Media Farmasi*, 19(1), 9. <https://doi.org/10.32382/mf.v19i1.3305>
- Fan, M., Feng, Q., He, M., Yang, W., Peng, Z., Huang, Y., & Wang, G. (2022). Synthesis, α -glucosidase inhibition and molecular docking studies of natural product 2-(2-phenylethyl) chromone analogues. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(11). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104301>
- Fauziah, A., Fatharani, A., Nurawaliah, C. M., Rivianto, F. A., Sakina, I. V., Rahmawati, M., & Nurfadhila, L. (2023). Molecular Docking Of Compound With Potential As Anti-breast Cancer: Literature Review. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND SCIENCES*, 6. <https://www.journal-jps.com>
- Gu, Y., Yang, R., Zhang, Y., Guo, M., Takehiro, K., Zhan, M., Yang, L., & Wang, H. (2025). Molecular mechanisms and therapeutic strategies in overcoming chemotherapy resistance in cancer. In *Molecular Biomedicine* (Vol. 6, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00239-2>
- Hakiki, A., Banjarmasin, M., & Selatan, K. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2). <https://www.rcsb.org/>.
- İslamoğlu, F., & Hacifazlıoğlu, E. (2022). Investigation of the Usability of Some Triazole Derivative Compounds as Drug Active Ingredients by ADME and Molecular Docking Properties. *Moroccan Journal of Chemistry*, 10(4), 861–880. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v10i3.30855>
- Jabeen, K., Khan, M. A., Alhaisoni, M., Tariq, U., Zhang, Y. D., Hamza, A., Mickus, A., & Damaševičius, R. (2022). Breast Cancer Classification from Ultrasound Images Using Probability-Based Optimal Deep Learning Feature Fusion. *Sensors*, 22(3). <https://doi.org/10.3390/s22030807>
- Johanes Parasian, Yuni Susilowati, Nuryanti Nuryanti, Zahrah Maulidia Septimar, & Siti Haeriyah. (2023). Hubungan Efek Samping Kemoterapi dengan Kualitas Hidup Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Kanker Dharmas Provinsi DKI Jakarta Tahun 2023. *Termometer: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan Dan Kedokteran*, 2(1), 115–126. <https://doi.org/10.55606/termometer.v2i1.2808>
- Kaur, K., Verma, H., Gangwar, P., Jangid, K., Dhiman, M., Kumar, V., & Jaitak, V. (2024). Design, synthesis, in silico and biological evaluation of new indole based oxadiazole derivatives targeting estrogen receptor α . *Bioorganic Chemistry*, 147. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107341>
- Klimoszek, D., Jeleń, M., Dołowy, M., & Morak-Młodawska, B. (2024a). Study of the Lipophilicity and ADMET Parameters of New Anticancer Diquinotiazines with Pharmacophore Substituents. *Pharmaceuticals*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/ph17060725>
- Klimoszek, D., Jeleń, M., Dołowy, M., & Morak-Młodawska, B. (2024b). Study of the Lipophilicity and ADMET Parameters of New Anticancer Diquinotiazines with Pharmacophore Substituents. *Pharmaceuticals*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/ph17060725>
- Leung, S. C. E., Wanninayake, D., Chen, D., Nguyen, N. T., & Li, Q. (2023). Physicochemical properties and interactions of perfluoroalkyl substances (PFAS) - Challenges and opportunities in sensing and remediation. In *Science of the Total Environment* (Vol. 905). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166764>
- Liu, R., Tawa, G., & Wallqvist, A. (2012). Locally weighted learning methods for predicting dose-dependent toxicity with application to the human maximum recommended daily dose. *Chemical Research in Toxicology*, 25(10), 2216–2226. <https://doi.org/10.1021/tx300279f>

- Misran, E., Husin, F., Sa'at, A. N., Harun, A. Q., Zubairi, S. I., & Ya'akob, H. (2025). In silico evaluation of guarana's bioactive compounds for diabetes, inflammation, and oxidative stress: Insights from molecular docking and ADMET profiling. *Results in Chemistry*, 16. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102394>
- Mudiana, S. (2024). The Role of Cytochrome P450 Enzymes in Xenobiotic Metabolism and Drug Interactions. *Journal of Cellular and Molecular Pharmacology*, 8(4). <https://doi.org/10.4172/jcmp.1000227>
- Mvondo, J. G. M., Matondo, A., Mawete, D. T., Bambi, S.-M. N., Mbala, B. M., & Lohohola, P. O. (2021). In Silico ADME/T Properties of Quinine Derivatives using SwissADME and pkCSM Webservers. *International Journal of TROPICAL DISEASE & Health*, 1–12. <https://doi.org/10.9734/ijtdh/2021/v42i1130492>
- Naveen Kumar, V., Nookaraju, M., Jella, K. S., & Eppakayala, L. (2024). Rational design, synthesis, and anti-cancer evaluation of amide derivatives of 1,3,4-Thiadiazole benzimidazoles. *Results in Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101718>
- Nofianti, K. A., Hakim, L., Suzana, & Ifadotunikamah, F. (2024). Prediction of the Potential of Benzoxazinone, 2-phenyl-4H-benzo [1,3] oxazin-4-one, and 2-[2-(4-methoxyphenyl) vinyl]-3,1-benzoxazin-4-one as New Anti-Tuberculosis. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 11(1), 26–32. <https://doi.org/10.20473/bikfar.v11i1.56056>
- Nursanti, O., Azizi, A., & Hadisoebroto, G. (2023). Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *JOURNAL OF NONCOMMUNICABLE DISEASES*, 3.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Putri, F. E., & Azra, F. (2025). MODELING THE RELATIONSHIP BETWEEN NET ATOMIC CHARGE AND THE ACTIVITY OF 4-HYDRAZINYL-6-PHENYLPYRIMIDINE-5-CARBONITRILE DERIVATIVES AS ANTI-BREAST CANCER AGENTS. 8. <https://doi.org/10.21580/wjc.v8i1.23867>
- Rampogu, S. (2025). Structure-based pharmacophore modeling, molecular docking and ADMET analysis to discover potential hMPV inhibitors. *In Silico Research in Biomedicine*, 1, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.insr.2025.100031>
- Rasida, R., Dwi, Y., Pinanga, M., Saputro, A. H., Damayanti, S., Penulis, I., Farmakokimia, K. K., Farmasi, S., Teknologi Bandung, I., Keilmuan, K., Farmasi, B., & Bandung, I. T. (2024). KOMPARASI PROFIL ADMET SENYAWA SINTETIK DAN HERBAL ANTIMALARIA: PENDEKATAN IN SILICO. In *Acta Pharmaceutica Indonesia* | (Vol. 49, Number hlm). <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkc>
- Shinde, R. B., Pansare, D. N., Shelke, R. N., Sarkate, A. P., Tiwari, S. V., Bangal, M. N., Bhagat, D. S., & Zine, A. M. (2023). A facile synthesis and characterization of some novel benzimidazole derivatives. *Results in Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101134>
- Sindi, E. R., Polash, M. J. I., Alves, G. B., Bayil, I., Afolabi, S. O., Alharbi, H. M., Khojah, A. A., Oliveira, J. I. N., Al-Mutairi, A. A., & Zaki, M. E. A. (2025). Assessment of Annona muricata Phytochemicals as 17 β -HSD1 Inhibitors through Molecular Docking, Dynamics Simulation, DFT, and ADMET Analyses. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 29(21). <https://doi.org/10.1111/jcmm.70904>
- Tilaqza, A., Herbani, M., & Aqilah, Z. (2023). Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya. *Jurnal Ilmiah Biosaintropis (Bioscience-Tropic)*, 9(1), 52–62. <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v9i1.529>
- Toni, N. P. D., & Azra, F. (2022). Modeling the Relationship of Net Atomic Charge with the Activity of 5-Aminopyrazole Derivative Compounds as Antioxidants with AM1 Method. *EKSAKTA*:

Berkala Ilmiah Bidang MIPA, 23(04), 242–252. <https://doi.org/10.24036/eksakta/vol23-iss04/334>

- Wahid Rizaldi Akili, A., Hardianto, A., Latip, J., Permana, A., & Herlina, T. (2023). Virtual Screening and ADMET Prediction to Uncover the Potency of Flavonoids from Genus *Erythrina* as Antibacterial Agent through Inhibition of Bacterial ATPase DNA Gyrase B. *Molecules*, 28, 8010, 738–754. <https://doi.org/10.3390/molecules>
- Wu, D., Chen, Q., Chen, X., Han, F., Chen, Z., & Wang, Y. (2023). The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 8, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w>
- Wulan Dari, R., Trijuliamos Manalu, R., & Putri Setyaningsih, E. (2025). Penentuan Aktivitas dan Potensi Senyawa Kalkon Daun Jambu Air (*Eugenia aquea* Burm f) Terhadap Sel T47D Kanker Payudara Secara In Silico. *Saintech Farma*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>