

**STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
PADA SENYAWA TURUNAN N, 2,6-DISUBSTITUSI 1H-
BENZIMIDAZOL SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**

SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Sebagian Syarat Guna Memperoleh
Gelar Sarjana Sains dalam Ilmu Kimia



Oleh : Rizky Amelia Cahyanti

NIM : 2008036002

PROGRAM STUDI KIMIA

FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI WALISONGO SEMARANG

2024

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rizky Amelia Cahyanti

NIM : 2008036002

Jurusan : Kimia

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
PADA SENYAWA TURUNAN , 2,6-DISUBSTITUSI 1H-
BENZIMIDAZOL SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**

Secara keseluruhan adalah hasil penelitian/karya saya sendiri, kecuali bagian tertentu yang dirujuk dari sumbernya.

Semarang, 15 Februari 2024

Pembuat Pernyataan



Rizky Amelia Cahyanti

NIM. 2008036002

PENGESAHAN

Naskah skripsi berikut ini:

Judul : Studi Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas pada Senyawa Turunan N,2,6-Disubstitusi 1H-Benzimidazol sebagai Antikanker Payudara

Penulis : **Rizky Amelia Cahyanti**

NIM : 2008036002

Jurusan : Kimia

Telah diujikan dalam sidang *tugas akhir* oleh Dewan Penguji Fakultas Sains dan Teknologi UIN Walisongo dan dapat diterima sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana dalam Ilmu Kimia.

Semarang, 24 Juni 2024

DEWAN PENGUJI

Ketua Sidang,



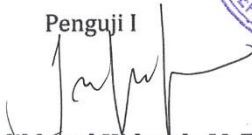
Mutista Hafshah, M. Si
NIP : 199401022019032015

Sekretaris Sidang



Dr. Ervin Tri Suryandari, M. Si
NIP : 197407162009122001

Penguji I



Dr. Hj. Malikhatul Hidayah, M. T., M. Pd
NIP : 198304152009122006

Penguji II,



Sri Rahmania, M. Pd
NIP : 199301162019032017

Pembimbing



Mutista Hafshah, M. Si
NIP : 199401022019032015

NOTA DINAS

Semarang, 3 Juni 2024

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Walisongo
Di Semarang

Assalamualaikum wr.wb.

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan dan koreksi naskah skripsi dengan :

Judul : **STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS PADA SENYAWA TURUNAN , 2,6-DISUBSTITUSI 1H-BENZIMIDAZOL SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA**

Nama : Rizky Amelia Cahyanti

NIM : 2008036002

Jurusan: Kimia

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas Sains dan Teknologi UIN Walisongo Semarang untuk diajukan dalam Sidang Munaqosah. Wassalamu'alaikum wr.wb.

Pembimbing



Mutista Hafshah, M.Si.

NIP. 199401022019032015

ABSTRAK

Judul : STUDI HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS PADA SENYAWA TURUNAN N, 2,6-DISUBSTITUSI 1H-BENZIMIDAZOL SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

Nama : Rizky Amelia Cahyanti

NIM : 2008036002

Penelitian ini bertujuan mempelajari Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas pada senyawa turunan N, 2,6-Disubstitusi 1H-Benzimidazol untuk mendapatkan persamaan yang dapat memprediksi aktivitas antikanker payudara dari senyawa turunan tersebut. Sebanyak 16 senyawa dimodelkan strukturnya dengan *Hyperchem* dan dioptimasi geometri menggunakan metode semiempiris AM-1. Setelah itu dilakukan uji statistik menggunakan metode analisis *multi linear regression* (MLR) melalui prosedur *backward* dan *enter* dengan membagi senyawa menjadi 13 senyawa *training set* dan 3 senyawa *test set*. Hasil akhir didapatkan persamaan Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas yang terbaik, yaitu : $\text{LogIC}_{50} = 14.667 + 0.016(\text{LUMO}) - 0,361(\text{IR}) - 108.925(\text{qC8}) + 0.154(\mu) + 0.177(\alpha) + 17.556(\text{qN4}) + 75.805(\text{qN2})$
Dengan $n = 16$; $r = 0,928$; $r^2 = 0,861$; $\text{RMSE} = 0,160$; $\text{Fhitung/Ftabel} = 1,147$; $p = 0,007$; $\text{PRESS} = 0,215$
Model persamaan tersebut dilanjutkan untuk mendesain senyawa baru. Senyawa potensial yang berhasil didesain adalah senyawa 6-iodo-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol dengan nilai IC_{50} $1,29 \mu\text{M}$.

Kata kunci: HKSA, turunan N, 2,6-Disubstitusi 1H-Benzimidazol, antikanker payudara, desain obat

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul "Studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas pada Senyawa Turunan N, 2,6-Disubstitusi 1H-Benzimidazol sebagai Antikanker Payudara". Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang. Perjalanan menyusun skripsi ini tidaklah mudah dan penuh dengan tantangan, namun berkat dukungan, doa, dan motivasi dari berbagai pihak, akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari banyak pihak, skripsi ini tidak akan dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Mulyatun, S.Pd., M.Si sebagai Ketua Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi
2. Zidni Azizati, M.Sc., sebagai Sekretaris Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi
3. Mutista Hafshah, M.Si., Dosen Pembimbing yang telah memberikan bimbingan, kritik, saran serta motivasi kepada penulis dalam penyusunan skripsi.
4. Ika Nur Fitriani, S.Pd., M.Sc., Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama perkuliahan.
5. Ana Mardliyah, M.Si., Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan motivasi selama perkuliahan.

6. Segenap Dosen dan Staff Jurusan Kimia Fakultas Sains dan Teknologi.
7. Kedua Orang-Tua penulis, Bapak Cahyo Wahyono dan Ibu Siti Nuryanti yang selalu memberikan doa, dukungan, dan cinta kasih tanpa batas, yang menjadi sumber inspirasi dan motivasi terbesar bagi penulis.
8. Kepada saudara penulis, mbak Kalista, mas Indra dan mbak Yani yang telah memberi semangat kepada penulis.
9. Teman-teman dan segenap keluarga besar Kimia 2020 yang telah memberikan dukungan moral, semangat, dan kebersamaan selama penulis menyelesaikan pendidikan di Universitas Islam Negeri Walisongo.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang turut memberikan dukungan, bantuan dan semangat selama menyelesaikan skripsi ini.
11. Penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada diri sendiri. Terima kasih telah percaya pada kemampuan diri dan tidak menyerah.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang konstruktif dari berbagai pihak sangat diharapkan untuk perbaikan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya di bidang yang sama.

Semarang, 3 Juni 2024

Penulis



Rizky Amelia Cahyanti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
PERNYATAAN KEASLIAN	i
PENGESAHAN	ii
NOTA DINAS	iii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
BAB I PENDAHULUAN	11
A. Latar Belakang	11
B. Perumusan Masalah	14
C. Tujuan Penelitian	14
D. Manfaat Penelitian	15
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	16
A. Landasan Teori	16
1. Kanker Payudara	16
2. Pengobatan kanker payudara	21
3. Benzimidazol	22
4. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas	25
5. Deskriptor	26

6. Metode Regresi Linier Berganda atau Multiple Linear Regression (MLR)	28
7. Metode Semiempiris	29
B. Kajian Pustaka	31
C. Hipotesis Penelitian.....	35
BAB III METODE PENELITIAN	36
A. Waktu dan tempat penelitian.....	36
B. Alat dan Bahan.....	36
C. Cara Kerja	39
1. Pemodelan Senyawa dan Optimasi Geometri.....	39
2. Penentuan dan Penghitungan Deskriptor	40
3. Perumusan Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas (HKSA).....	42
4. Desain Senyawa Baru	42
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	44
A. Pemodelan Senyawa dan Optimasi Geometri.....	44
B. Penentuan dan Penghitungan Deskriptor	46
C. Analisis Multiple Linear Regression (MLR).....	53
D. Desain Senyawa Baru.....	63
BAB V PENUTUP.....	69
A. Kesimpulan	69
B. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA.....	70
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	85

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 : Deskriptor yang umum digunakan pada penentuan hubungan kuantitatif-struktur aktivitas	27
Tabel 3.1 Data deskriptor dan metode penghitungannya.....	40
Tabel 4.1 : Hasil perhitungan deskriptor elektronik untuk muatan atom bersih pada qN_2 , qN_4 , qC_3 , qC_6 , qC_7 , qC_8 , qC_9	48
Tabel 4.2 : Hasil perhitungan deskriptor elektronik berupa Energi HOMO, Energi LUMO, Momen dipol, dan Indeks refraksi	49
Tabel 4.3 : Hasil perhitungan deskriptor sterik berupa Berat molekul, Polarisabilitas, SAA, dan SAG.....	50
Tabel 4.4 : Hasil perhitungan deskriptor hidrofobik berupa LogP	51
Tabel 4.5 Persamaan Backward.....	54
Tabel 4.6 kriteria statistik hasil persamaan Backward.....	55
Tabel 4.7 hasil nilai PRESS	58
Tabel 4.8 Persamaan Enter	59
Tabel 4.9 kriteria statistik hasil persamaan Enter	59
Tabel 4.10 perbandingan nilai LogIC50 eksperimen dan LogIC50 prediksi	61
Tabel 4.11 Data deskriptor hasil optimasi geometri seperti LUMO, qC_8 , μ , α , qN_4 , dan qN_2 untuk desain senyawa baru	66
Tabel 4.12 Senyawa hasil desain	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Benzimidazol	23
Gambar 2.2 Senyawa 22b Gambar 2.3 Senyawa 22c	32
Gambar 2.4 Senyawa kode 17	33
Gambar 2.5 Senyawa 12b	34
Gambar 2.6 Senyawa 2q	34
Gambar 4.1 : senyawa dengan kode nomor 1 yang telah dioptimasi geometri.....	46
Gambar 4.2 : penomoran atom-atom untuk penentuan muatan atom bersih pada struktur induk senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol	47
Gambar 4.3 Grafik Hubungan Antara LogIC50 prediksi dengan LogIC50 eksperimen.....	62
Gambar 4.4 Senyawa 9.....	64
Gambar 4.5 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH ₃ menjadi gugus F	64
Gambar 4.6 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH ₃ menjadi gugus Cl.....	64
Gambar 4.7 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH ₃ menjadi gugus Br	65
Gambar 4.8 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH ₃ menjadi gugus I	65

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit yang paling mematikan di seluruh dunia. Hampir tujuh juta kematian setiap tahun disebabkan oleh kanker dan diperkirakan akan berlipat ganda pada tahun 2030 (Nashaat et al., 2022). Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker paling banyak yang menyerang wanita di seluruh dunia (Karadayi et al., 2020). Menurut (WHO, 2020), 2,3 juta wanita didiagnosis menderita kanker payudara. Hingga akhir tahun 2020, terdapat 7,8 juta wanita yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir.

Seiring dengan bertambahnya kasus penderita kanker payudara, studi pengembangan obat kanker payudara juga meningkat. Beberapa peneliti telah mengembangkan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai obat untuk kanker payudara, salah satunya yang dikembangkan oleh Pham et al. (2022) tentang penemuan senyawa dengan aktivitas antiproliferasi yang signifikan terhadap sel kanker payudara (MCF-7). Pham et al. (2022) berhasil mensintesis senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-

benzimidazol. Benzimidazol adalah molekul bisiklik yang terdiri dari cincin benzena dan cincin imidazol. Benzimidazol memiliki spektrum aktivitas biologis yang sangat luas sehingga berpotensi sebagai antimikroba, antibiofilm, antijamur, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antiparasit, antelmintik, antikoagulan, antialergi, antiprotozoa, antikejang, aktivitas antikanker dan sitotoksik (Šindelář dan Kopel., 2023). Benzimidazol merupakan heterosiklik nitrogen yang mengandung cincin fenil yang menyatu dengan cincin imidazol. Turunan benzimidazol telah dibuktikan dengan baik sebagai agen antikanker (Y. T. Lee et al., 2023).

Peningkatan aktivitas biologis dari suatu senyawa obat dipengaruhi oleh struktur dari senyawa tersebut. Peningkatan aktivitas biologis dapat dilakukan dengan modifikasi senyawa obat. Modifikasi senyawa di laboratorium seringkali membutuhkan banyak biaya, tahapan yang rumit dan waktu yang cukup lama. Tidak hanya itu, hasil senyawa modifikasi yang didapatkan juga terkadang tidak menunjukkan aktivitas biologis yang lebih baik dari senyawa yang sudah ada sebelumnya. Berdasarkan hal tersebut, perlu digunakan pendekatan kimia komputasi untuk memprediksi aktivitas biologis

dari suatu senyawa obat baru. Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas (HKSA) adalah pendekatan kimia komputasi yang populer dalam desain obat. Pendekatan HKSA telah terbukti menjadi alat yang efektif untuk memprediksi struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru berdasarkan struktur dasar dengan aktivitas biologis yang telah diketahui (Kasmui dan Kusuma, 2016).

Proses modifikasi senyawa obat di laboratorium seringkali menghasilkan limbah kimia berbahaya yang dapat berpengaruh terhadap lingkungan. Dengan menggunakan pendekatan Kimia Komputasi, diharapkan dapat membantu mengurangi penggunaan reagen-reagen kimia berbahaya yang dapat berpotensi merusak lingkungan maupun berpengaruh terhadap kesehatan manusia sesuai dengan prinsip *Green Chemistry*. *Green Chemistry* adalah upaya untuk mendesain produk kimia dengan mengurangi penggunaan bahan kimia berbahaya yang dapat berisiko pada lingkungan maupun kesehatan manusia (Biala et al., 2023).

Kimia komputasi menggabungkan data prediksi teoritis dengan data eksperimen laboratorium. HKSA digunakan untuk merancang obat baru dan mempelajari secara komputasi hubungan antara aktivitas biologis dan

struktur dari suatu senyawa. Penerapan metode HKSA diawali dengan optimasi geometri atau pemodelan struktur untuk mendapatkan deskriptor molekuler yaitu menggunakan paket program Hyperchem. Perhitungan deskriptor molekuler memungkinkan prediksi komputasi aktivitas biologis (Fitriani et al., 2022). Dengan potensi senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol yang potensial terhadap sel kanker MCF-7, maka perlu dirumuskan persamaan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas dan desain senyawa baru.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana model persamaan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) pada senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol sebagai antikanker payudara?
2. Bagaimana desain dan nilai IC_{50} senyawa baru dari turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol sebagai antikanker payudara?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk merumuskan model persamaan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) pada senyawa

turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol sebagai antikanker payudara

2. Untuk mendesain dan menentukan nilai IC₅₀ dari turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol sebagai antikanker payudara

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai model persamaan HKSA senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol
2. Memberikan informasi mengenai pengembangan obat antikanker payudara dari senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Kanker Payudara

Sebagian besar kanker diberi nama berdasarkan organ atau jenis sel tempatnya bermula contohnya kanker yang bermula di payudara disebut kanker payudara. Kanker payudara adalah pertumbuhan sel epitel yang tidak terkontrol bermula dari lobulus payudara (Reilly, 2007).

Pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan terjadi pada payudara disebut kanker payudara. Payudara terdiri dari kelenjar yang disebut lobulus. Kelenjar ini dapat menghasilkan susu. Pada kelenjar lobulus terdapat tabung tipis yang disebut saluran pembawa susu dari lobulus ke puting susu. Jaringan payudara terdiri dari lemak, jaringan ikat, kelenjar getah bening, dan pembuluh darah. Kanker payudara adalah kanker paling sering diderita wanita. Jenis kanker payudara yang paling umum diderita adalah karsinoma duktal invasif (*invasive ductal carcinoma*). Kanker ini

menyebar dari saluran susu (lobulus) menuju jaringan di sekitarnya (Smalley dan Ashworth, 2003).

Penyebab kanker payudara tidak diketahui, tetapi faktor risiko termasuk bertambahnya usia, riwayat keluarga, mutasi genetik, paparan hormon wanita (alami dan paparan), obesitas (pola makan yang buruk dan kurang melakukan olahraga), dan konsumsi alkohol berlebihan (Vargo-Gogola dan Rosen, 2007).

a. Jenis

Menurut klasifikasi WHO tahun 2012, kanker payudara pada dasarnya dikategorikan ke dalam karsinoma dan sarkoma (Sinn and Kreipe 2013). Jika awal mula Kanker Payudara berasal dari komponen berbasis sel epitel payudara, termasuk lobulus dan saluran terminal (yang bertanggung jawab atas produksi ASI), maka kanker ini termasuk dalam kategori karsinoma. Selanjutnya meluas ke sel punca mammae (MSC) yang berdiferensiasi menjadi sel epitel. Tidak seperti karsinoma yang biasanya naik dari saluran susu, sarkoma berasal dari jaringan ikat, seperti pembuluh darah dan miofibroblast, yang

mendukung saluran dan lobulus. Jumlahnya kurang dari 1% dari total Kanker Payudara. Heterogenitas yang signifikan pada karsinoma payudara selanjutnya mengelompokkannya menjadi karsinoma in situ (kanker payudara non invasif dan kanker payudara invasive) (Zubair et al., 2021).

Berikut jenis kanker payudara yang umum terjadi menurut (N'Da et al., 2010) :

- *Lobular Carcinoma In Situ* (LCIS/neoplasia lobular): Kanker belum menyebar melewati area di mana kanker tersebut awalnya berkembang. LCIS adalah peningkatan tajam dalam jumlah sel di dalam kelenjar susu (lobulus) payudara.
- *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS): DCIS, jenis kanker payudara non-invasif yang umumnya ditemukan di dalam duktus payudara. Misalnya, komedokarsinoma duktal.
- *Infiltrating Lobular Carcinoma* (ILC): ILC juga dikenal sebagai karsinoma lobular invasif. ILC muncul di kelenjar susu (lobulus) payudara, tetapi sering kali menyebar (bermetastasis)

ke bagian tubuh lainnya. ILC menyumbang 10% hingga 15% dari kanker payudara.

- *Infiltrating Ductal Carcinoma* (IDC): IDC juga dikenal sebagai karsinoma duktal invasif. IDC dimulai di saluran susu (lobulus) dan menembus dinding duktus, menyerang jaringan lemak payudara dan mungkin daerah lain di tubuh. IDC adalah jenis kanker payudara yang paling umum, jumlahnya mencapai 80% dari diagnosis kanker payudara.

b. Gejala

Dalam fase awal kanker payudara, pasien tidak menunjukkan gejala atau tanda apa pun. Gejala awal yang umum terjadi pada penderita kanker payudara yaitu didapati benjolan pada payudara. Tanda dan gejala selanjutnya yaitu kulit cekung, retraksi atau deviasi puting susu, dan nyeri, terutama yang berasal dari puting yang berdarah. Tanda lebih lanjut dari penyakit ini yaitu penebalan kulit disertai pori-pori menonjol mirip dengan kulit jeruk, serta ulserasi pada payudara. Jika terdapat nodul, maka nodul menjadi keras, nodul limfa aksilaris membesar, atau nodul

supraklavikula muncul di area leher. Gejala dan tanda-tanda metastasis yang luas termasuk anoreksia atau penurunan berat badan; nyeri pada bahu, pinggang, dan pelvis; masalah pada pencernaan; sakit kepala; serta penglihatan yang kabur (Liambo et al., 2022).

c. Sel MCF-7

MCF-7 berasal dari efusi pleura dari seorang wanita berusia 69 tahun yang menderita adenokarsinoma payudara. Dinamakan sesuai dengan nama Michigan Cancer Foundation (MCF), MCF-7 merupakan model sel kanker payudara manusia yang paling banyak dipelajari di dunia (A. V. Lee et al., 2015). Sel MCF-7 memiliki sejumlah karakteristik yang mirip dengan epitel payudara. Jenis sel ini memiliki morfologi seperti epitel dan monolayer yang membentuk struktur kubah karena akumulasi cairan antara cawan kultur dan monolayer sel (Perillo et al., 2000). MCF-7 umumnya digunakan sebagai model *in vitro* untuk mempelajari biologi kanker payudara dan diterapkan dalam pengembangan obat kemoterapi untuk memahami resistensi obat.

2. Pengobatan kanker payudara

Pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan berbagai cara tergantung pada jenis kanker payudara yang diderita dan seberapa jauh penyebarannya. Secara umum, pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan operasi seperti mastektomi, terapi biologi, terapi hormonal (terapi endokrin), terapi dengan radiasi, dan kemoterapi (Moo et al., 2018).

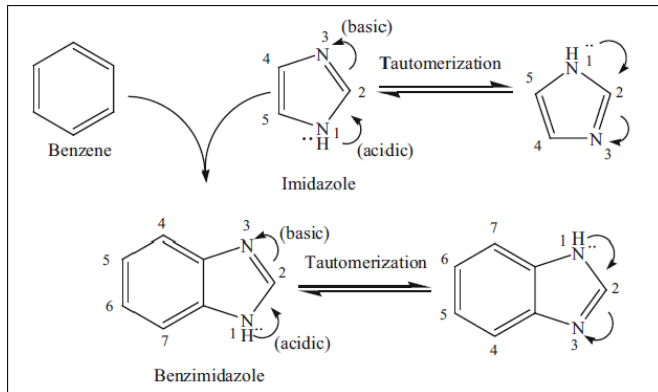
Kemoterapi adalah upaya untuk menghambat sel kanker dengan penggunaan bahan kimia (obat) (Alam et al., 2018). Penggunaan obat-obatan ini dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara berdasarkan sifat kimiawi, target molekuler, mekanisme/cara kerja, atau efektivitasnya terhadap berbagai jenis kanker (Anand et al., 2023). Paclitaxel merupakan salah satu contoh obat yang digunakan dalam kemoterapi. Paclitaxel bekerja sebagai Inhibitor. Obat tersebut akan mengganggu mitosis dan menghambat sel selama fase G2 sehingga terjadi apoptosis atau kematian sel (Mustapha et al., 2021).

Senyawa heterosiklik terdapat dalam banyak bahan sintetis dan alam yang aktif secara biologis

termasuk obat. Hal ini menjadi perhatian para ahli kimia farmasi untuk merancang senyawa bioaktif baru yang potensial dengan berbagai aktivitas biologis. Benzimidazol adalah senyawa bisiklik yang terdiri dari cincin benzena dan imidazol yang menyatu dan merupakan bagian integral dari struktur vitamin B12. Turunan benzimidazol menunjukkan aktivitas antikanker. Tidak hanya itu, perancah benzimidazol juga terdapat dalam struktur inti dari daftar obat penting antikanker sebagai agen antimitotik, misalnya nocodazol dan sebagai *inhibitor* PARP misalnya veliparib (Pham et al., 2022).

3. Benzimidazol

Benzimidazol (juga dikenal sebagai 1H-benzimidazole, 1,3-benzodiazol, benzoglioksalin, iminazol, dan imidazol) merupakan senyawa organik aromatik yang mengandung cincin benzena yang menyatu dengan cincin imidazol pada posisi 4,5 untuk membentuk cincin bisiklik yang ditunjukkan pada gambar 2.1 (Rangappa S et al., 2014).



Gambar 2.1 Struktur Benzimidazol

Secara historis, benzimidazol (yaitu 2,6-dimetilbenzimidazol) pertama kali disintesis oleh Hoebrecker, diikuti oleh Ladenberg dan Wundt pada tahun 1870-an. Benzimidazol memiliki berat molekul 118,14 g/mol dan tampak sebagai kristal tabel putih. Benzimidazol mengandung atom hidrogen yang terikat pada nitrogen pada posisi 1 dan dapat membentuk tautomer jika berinteraksi dengan pelarut aprotik, seperti air atau adanya lebih dari satu molekul benzimidazol. (Y. T. Lee et al., 2023).

Benzimidazol adalah senyawa heterosiklik aktif biologis penting yang berfungsi sebagai salah satu dari sepuluh heterosiklik nitrogen beranggota lima yang paling sering digunakan di antara obat-

obatan yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA). Heterosiklik nitrogen yang kaya elektron dari benzimidazol dapat dengan mudah menerima atau menyumbangkan proton dan dengan mudah memungkinkan pembentukan beragam interaksi lemah, menawarkan keuntungan untuk berikatan dengan spektrum target terapeutik yang luas, sehingga menunjukkan aktivitas farmakologis yang luas (Gaba dan Mohan, 2016).

Semakin banyak bukti yang melaporkan profil farmakologis benzimidazol dan turunannya yang luas, substitusi pada posisi 1, 2, 5 dan/atau 6, dalam berbagai kategori agen terapeutik dengan sifat unik, termasuk antimikroba, anti-tuberkulosis, anti-virus, anti maag, anti inflamasi, anti diabetes, anti kejang, anti hipertensi, dan anti malaria. Banyak bukti yang menyoroti prospek turunan benzimidazol sebagai agen antikanker, khususnya dalam kemajuan pengobatan presisi. Benzimidazol memiliki struktur yang menyerupai nukleotida purin alami, yang memungkinkannya dengan mudah berkontak dengan biopolimer dalam sistem kehidupan (El-Sayed et al., 2022).

4. Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas

Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas (HKSA) adalah pendekatan kimia komputasi yang populer dalam desain obat. Pendekatan HKSA telah terbukti menjadi alat yang efektif untuk memprediksi struktur senyawa obat baru dengan aktivitas baru berdasarkan struktur dengan aktivitas biologis yang telah diketahui (Kasmui dan Kusuma, 2016).

Kimia komputasi menggabungkan data prediksi teoritis dengan data eksperimen laboratorium. Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas (HKSA) digunakan untuk merancang obat baru dan mempelajari secara komputasi hubungan antara aktivitas biologis dan struktur senyawa. Penerapan metode ini diawali dengan optimasi geometri atau pemodelan struktur untuk mendapatkan deskriptor molekuler yaitu menggunakan paket program Hyperchem. Perhitungan deskriptor molekuler memungkinkan prediksi komputasi aktivitas biologis (Fitriani et al., 2022).

Pemodelan dengan HKSA sekarang dianggap sebagai alat yang dapat dipercaya secara ilmiah

untuk memprediksi aktivitas biologis senyawa yang belum diuji, resistensi obat dan toksisitasnya, serta sifat fisikokimia. Konsep dasar pada metode HKSA yaitu aktivitas biologis dari senyawa dapat dihubungkan secara kuantitatif dengan struktur molekulnya. Hasilnya, aktivitas biologis dan fungsi molekul berhubungan dengan deskriptor molekuler spesifik dan teknik regresi spesifik dapat digunakan untuk memperkirakan peran relatif deskriptor tersebut yang berkontribusi terhadap efek biologis (Abdel-Ilah et al., 2017).

5. Deskriptor

Deskriptor molekuler adalah produk akhir dari prosedur matematis yang mengubah informasi kimia yang dikodekan dalam struktur molekul menjadi representasi numerik. Deskriptor molekuler dapat didefinisikan sebagai informasi penting dari molekul terkait dengan sifat fisikokimia seperti elektronik, geometris, hidrofobik, lipofilisitas, kelarutan, sterik, kimia kuantum, dan deskriptor topologi. Analisis multivariat seperti *Multiple Linear Regression*, *Partial Least Square*, dll. dapat digunakan untuk

menghubungkan deskriptor molekuler dengan aktivitas yang diamati (Muhammad et al., 2018).

Deskriptor elektronik terdiri dari energi HOMO (*Highest Occupied Molecule Orbital*), energi LUMO (*Lowest Unocupied Molecule Orbital*), dan selisih energi HOMO dan LUMO); deskriptor sterik atau yang biasa diterjemahkan menjadi deskriptor topologi; dan deskriptor hidrofobik (nilai log P, Polar Surface Area, Molecular Surface Area, dan Polarizability) (Agustina dan Kasmui, 2021). Berikut contoh-contoh descriptor yang umum digunakan dalam penentuan hubungan kuantitatif-struktur aktivitas yang ditunjukkan pada tabel 2.1

Tabel 2.1 : Deskriptor yang umum digunakan pada penentuan hubungan kuantitatif-struktur aktivitas

No	Tipe Deskriptor	Definisi
1.	Deskriptor Elektronik	
	Energi HOMO (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)	Energi tertinggi orbital molekul
	Energi LUMO (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)	Energi terendah molekul untuk bereksitasi
	Muatan Atom (q_n)	Muatan yang berasosiasi dengan atom "n"

	Momen Dipole (μ)	Distribusi muatan di dalam molekul
	Indeksi Refraksi	Kemampuan suatu senyawa untuk membelokkan cahaya
2.	Deskriptor topologi/sterik	
	Berat Molekul	Massa total dari semua atom yang membentuk suatu molekul
	Polarisabilitas (α)	Kemampuan molekul membentuk dipol
	Surface Area Approx ($\text{\AA}^2$)	Luas permukaan perkiraan
	Surface Area Grid ($\text{\AA}^2$)	Luas permukaan jaringan
3.	Deskriptor Hidrofobik	
	Log P	Logaritma dari koefisien partisi yang menyatakan nilai lipofilitas dari suatu senyawa

6. Metode Regresi Linier Berganda atau Multiple Linear Regression (MLR)

Multiple Linear Regression (MLR) membantu dalam membangun korelasi antara variabel independen dan dependen. Di sini, variabel dependen adalah aktivitas biologis atau sifat fisiokimia dari sistem yang sedang dipelajari dan

variabel independen adalah deskriptor molekuler. Dalam model regresi linier, variabel dependen diprediksi dengan hanya menggunakan satu deskriptor atau fitur. Model regresi linier berganda mempertimbangkan lebih dari satu deskriptor untuk memprediksi properti/aktivitas yang diteliti. (Peter et al., 2018).

Data dibagi menjadi set data pelatihan (*training set*) atau senyawa *fitting* dan pengujian (*test set*) atau senyawa uji. Set data pelatihan digunakan untuk memformulasikan model HKSA, sedangkan set data uji digunakan untuk mengevaluasi prediktabilitas dan akurasi. Dataset umumnya dibagi sedemikian rupa sehingga kedua set menempati seluruh ruang deskriptor. Penggunaan teknik pemisahan data yang tepat dapat meningkatkan prediksi model (Roy et al., 2008).

7. Metode Semiempiris

Perhitungan semiempiris dibuat dengan struktur umum yang sama dengan perhitungan Hartree Fock, yaitu memiliki Hamiltonian dan fungsi gelombang. Elektron inti tidak disertakan dalam perhitungan dan hanya basis set minimal

yang digunakan. Selain itu, beberapa integral dua elektron dihilangkan. Untuk mengoreksi kesalahan yang disebabkan oleh penghilangan sebagian perhitungan, metode ini diberi parameter. Parameter untuk memperkirakan nilai yang dihilangkan diperoleh dengan mencocokkan hasilnya dengan data eksperimen atau perhitungan *ab initio*. Seringkali, parameter ini menggantikan beberapa integral yang dihilangkan (Veszprémi dan Fehér, 1999).

Pendekatan semi-empiris masih ratusan hingga ribuan kali lebih cepat daripada metode *ab initio* atau metode fungsional densitas. Akibatnya, molekul kecil lebih cocok untuk pendekatan *ab initio*, sedangkan molekul besar seperti protein dan asam nukleat lebih cocok untuk metode semi-empiris (Fitriani, 2022).

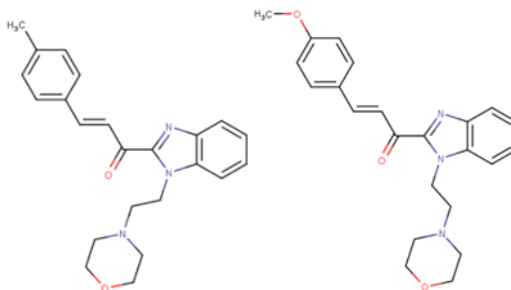
Austin Model 1 (AM1) adalah metode semiempiris yang banyak digunakan dalam penelitian kimia komputasi. Pendekatan semiempiris dengan metode AM1 tergolong singkat dan dapat menghitung molekul-molekul besar. Selain itu, metode ini tidak memerlukan banyak memori penyimpanan. Pendekatan ini

dapat menghitung energi yang dihasilkan oleh ikatan hidrogen atom O dan N dan dapat memperkirakan molekul dengan jumlah elektron valensi yang signifikan dengan akurasi yang lebih tinggi (Pranowo, 2011). Metode semi empiris AM1 digunakan untuk melakukan perhitungan pemodelan pada penelitian ini.

B. Kajian Pustaka

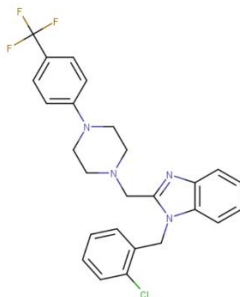
Hsieh et al., (2019) telah melakukan sintesis senyawa benzimidazol-kalkon sebagai potensial antikanker melalui konjugasi benzimidazole dengan aldehid aromatic dalam kondisi basa. Di antara 24 senyawa turunan benzimidazole yang berhasil disintesis, 10 di antaranya memiliki aktivitas yang menjanjikan dan umumnya lebih aktif melawan sel MCF-7. Nilai IC₅₀ pada 10 senyawa tersebut berada pada kisaran 8.91 and 12.12 μM . Dari 10 senyawa tersebut, 6 di antaranya (20a-23a, 22b, 22c) menunjukkan nilai IC₅₀ kurang dari 11,70 μM (nilai IC₅₀ cisplatin) pada sel MCF-7. Nitrogen yang terdiri dari 5 atau 6 anggota cincin pada turunan benzimidazole N-tersubstitusi dapat menyebabkan peningkatan efek sitotoksik berfungsi sebagai templat

baru dalam sintesis dan pengembangan terapi yang lebih manjur. Senyawa 22b dan senyawa 22c ditunjukkan pada gambar 2.2 dan gambar 2.3.



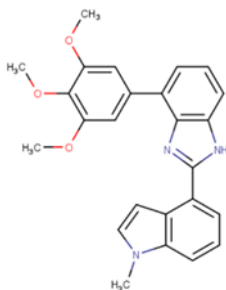
Gambar 2.2 Senyawa 22b Gambar 2.3 Senyawa 22c

Özdemir et al., (2020) telah melakukan sintesis senyawa turunan benzimidazol baru yang digabungkan dengan residu aril piperazin melalui penghubung metilen. Özdemir dan rekan kerjanya mensintesis senyawa hybrid benzimidazole-piperazine yang diberi kode nomor 14-27. Dari semua molekul yang berhasil disintesis, senyawa dengan kode nomor 17 (gambar 2.4) menunjukkan efek sitotoksik yang paling seimbang terhadap sel kanker paru-paru (A549) dan payudara (MCF-7) dengan nilai IC₅₀ masing-masing 5,4 dan 4,2 μ M.



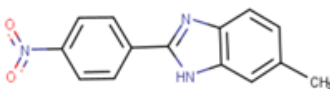
Gambar 2.4 Senyawa kode 17

Ren et al., (2021) telah melakukan sintesis senyawa analog Indazol dan Benzimidazole. Senyawa hasil sintesis diberi kode 6a-j, 10a-j, 12a-h, 14a-d, dan 23a-h dievaluasi sitotoksitasnya secara *in vitro* terhadap sel MCF-7 menggunakan uji MTT dengan kolkisin sebagai kontrol positif. Dari senyawa-senyawa tersebut, senyawa dengan kode 12b (gambar 2.5) menunjukkan aktivitas tertinggi dengan IC₅₀ rata-rata 50 μ M yang sedikit lebih baik daripada kolkisin (IC₅₀ = 65 μ M). Studi mengungkapkan bahwa senyawa 12b menghambat polimerisasi tubulin, menahan siklus sel pada fase G2/M, dan menginduksi apoptosis pada sel MCF-7.



Gambar 2.5 Senyawa 12b

Pham et al. (2022) berhasil mensintesis senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol dengan mengkondensasi turunan benzena-1,2-diamin dan aldehyd aromatik tersubstitusi menggunakan metode pemanasan konvensional dan ekstraksi dengan bantuan gelombang mikro. Senyawa-senyawa yang berhasil disintesis kemudian diuji aktivitas biologisnya dengan uji MTT pada beberapa sel kanker salah satunya yaitu sel kanker MCF-7 dengan Paclitaxel (PTX) sebagai kontrol positif. Dari 46 total senyawa yang berhasil disintesis, senyawa dengan kode 2q (gambar 2.6) memiliki aktivitas antikanker yang baik terhadap sel MCF7 dengan nilai IC₅₀ sebesar 10,46 μ M bila dibandingkan dengan PTX (IC₅₀ = 2,35 μ M).



Gambar 2.6 Senyawa 2q

C. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara sifat fisika dan kimia suatu senyawa (deskriptor) dengan aktivitas biologis pada penentuan Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Waktu dan tempat penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Kimia Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang

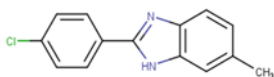
B. Alat dan Bahan

1. Alat

Pada penelitian ini digunakan perangkat keras berupa satu set laptop dengan spesifikasi: prosesor Intel® core™ i3-1115G4 3.00 GHz (4 CPUs), RAM 8 GB, Storage 256 GB SSD system operasi Windows™ 11. *Software* Hyperchem 8.0.5, *software* JASP (Jeffreys's Amazing Statistics Program), *software* Microsoft Excel 2013, *software* MarvinSketch, dan *software* Notepad++ 8.1.2.

2. Bahan

Bahan yang digunakan berupa data struktur kimia dan aktivitas antikanker (IC₅₀) hasil penelitian Pham et al., (2022)

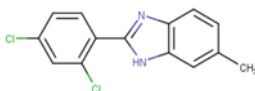


1

$IC_{50} = 25,63 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,409 \mu M$

2-(4-Klorofenil)-6-metil-
1H-benzimidazol

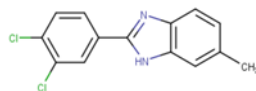


2

$IC_{50} = 57,24 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,758 \mu M$

2-(2,4-Diklorofenil)-6-metil
-1H-benzimidazol

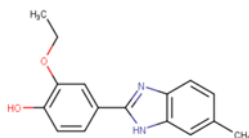


3

$IC_{50} = 50,81 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,758 \mu M$

2-(3,4-Diklorofenil)
-6-metil-1H-benzimidazol

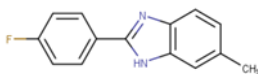


4

$IC_{50} = 54,89 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,739 \mu M$

2-Etoksi-4-(6-metil-1H-
benzimidazol-2-yl)fenol

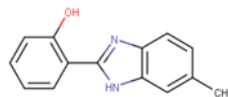


5

$IC_{50} = 38,62 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,587 \mu M$

2-(4-Fluorofenil)-6-metil-
1H-benzimidazol

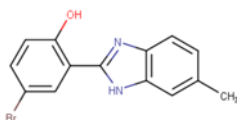


6

$IC_{50} = 18,04 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,256 \mu M$

2-(6-Metil-1H-
benzimidazol-2-yl)fenol

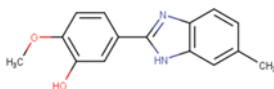


7

$IC_{50} = 4,37 \mu M$

$LogIC_{50} = 0,640 \mu M$

4-Bromo-2-(6-metil-1H-
benzimidazol-2-yl)fenol

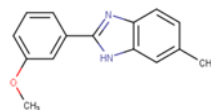


8

$IC_{50} = 23,7 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,375 \mu M$

2-Metoksi-5-(6-metil-1H-
benzimidazol-2-yl)fenol

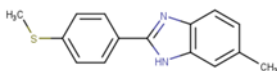


9

$IC_{50} = 50,63 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,704 \mu M$

2-(3-Metoksifenil)-6-
metil-1H-benzimidazol

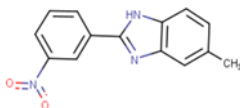


10

$IC_{50} = 45,01 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,653 \mu M$

6-Metil-2-(4-(metiltio)fenil)-1H-benzimidazol

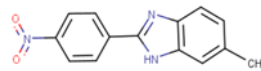


11

$IC_{50} = 19,2 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,283 \mu M$

6-Metil-2-(3-nitrofenil)-1H-benzimidazol

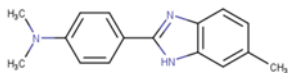


12

$IC_{50} = 10,46 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,020 \mu M$

6-Metil-2-(4-nitrofenil)-1H-benzimidazol

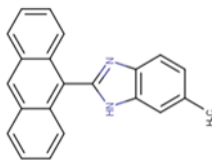


13

$IC_{50} = 47,69 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,678 \mu M$

N,N-Dimetil-4-(6-metil-1H-benzimidazol-2-yl)anilin

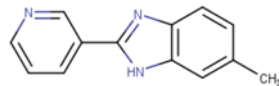


14

$IC_{50} = 39,01 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,591 \mu M$

2-(Antrasena-9-yl)-6-metil-1H-benzimidazol

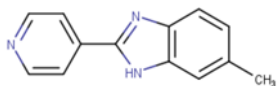


15

$IC_{50} = 51,06 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,708 \mu M$

6-Metil-2-(piridin-3-yl)-1H-benzimidazol



16

$IC_{50} = 54,65 \mu M$

$LogIC_{50} = 1,738 \mu M$

6-Metil-2-(piridin-4-yl)-1H-benzimidazol

Gambar 3.1 Senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H benzimidazol (nomor 1-16)

C. Cara Kerja

1. Pemodelan Senyawa dan Optimasi Geometri

Senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol yang digunakan sebagai bahan penelitian dibuat strukturnya secara dua dimensi menggunakan *Marvinsketch* kemudian disimpan dalam file MDL(*MOL) lalu file di konversi ke HyperChem 8.0.8. Struktur tersebut kemudian dilengkapi dengan atom hidrogen pada setiap atomnya. Setiap struktur dioptimalkan dengan metode semi empiris AM-1. Kemudian dilakukan optimasi geometri untuk meminimalkan energi molekul supaya didapatkan konformasi paling stabil. Optimasi geometri menggunakan algoritma Polak-Ribieré, keadaan terendah yang berarti dihitung pada energi atau keadaan dasar terendah, dan gradien RMS sebesar 0,01 kkal/A.mol, serta batas konvergensi sebesar 0,01 kkal/A.mol (Hafshah et al., 2022).

2. Penentuan dan Penghitungan Deskriptor

a. Penentuan deskriptor atomik

Setelah teroptimasi dengan semiempiris AM-1, kemudian dilakukan start log untuk menyimpan file dengan ekstensi Log. Setelah itu klik single point dalam menu compute. Terakhir tekan stop Log setelah proses penyimpanan selesai (Purnomo, 2019).

b. Penentuan deskriptor molekuler

Setelah dilakukan optimasi dengan metode semiempiris AM-1, klik compute dan pilih menu orbital untuk mengetahui energi HOMO dan LUMO. Klik *compute*, kemudian pilih QSAR Properties untuk mengetahui nilai dari deskriptor molekuler yang berupa energi hidrasi, Log P, Polarisabilitas, *Surface Area Approx*, *Surface Area Grid*, Index Refraksi (Purnomo, 2019). Data deskriptor dan metode penghitungannya disajikan dalam tabel 3.1

Tabel 3.1 Data deskriptor dan metode penghitungannya

Simbol	Unit Deskriptor	Satuan	Metode kalkulasi
E _{HOMO}	Energi HOMO	eV	Hyperchem, <i>orbitals</i>
E _{LUMO}	Energi LUMO	eV	

Simbol	Unit Deskriptor	Satuan	Metode kalkulasi
q	Muatan atom	Coloumb	Hyperchem, metode semiempiris AM1, dan optimasi geometri
μ	Momen dipole	Debyes	Hyperchem, properties
IR	Indeksi refraksi	Å	Hyperchem, <i>qsar properties</i>
BM	Berat molekul	s.m.a	
	Polarisabilitas molekuler	Å ³	
SAA	<i>Surface Area Approx/Van Der Waals surface area</i>	Å ²	
SAG	<i>Surface Area Grid</i>	Å ²	
LogP	Koefisien partisi		

3. Perumusan Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas (HKSA)

Penentuan persamaan QSAR terbaik memerlukan analisis statistik regresi multilinear. Analisis dilakukan dengan menggunakan aplikasi JASP dengan metode backward pada 13 senyawa hasil training set untuk variabel terikat LogIC_{50} dan variabel bebas hasil uji korelasi. Pemilihan model persamaan hasil output metode backward analysis dianalisis secara statistik, meliputi koefisien korelasi (r), koefisien partisi (r^2), nilai F hitung/F tabel, nilai RMSE, dan nilai p dari model yang diperoleh masing-masing diuji dengan uji PRESS pada 3 senyawa test set. Model yang terpilih kemudian dianalisis dengan menggunakan metode enter untuk semua senyawa (*training set* dan *test set*) untuk mendapatkan Persamaan akhir QSAR (Hafshah et al., 2022).

4. Desain Senyawa Baru

Setelah didapatkan persamaan, dilakukan desain senyawa baru dengan dengan menambahkan substituen tertentu pada senyawa induk (Asnawi et al., 2021). Senyawa yang telah diganti substituenya kemudian dioptimasi dan

data deskriptor hasil optimasi dimasukkan ke persamaan HKSA agar didapatkan nilai IC_{50} .

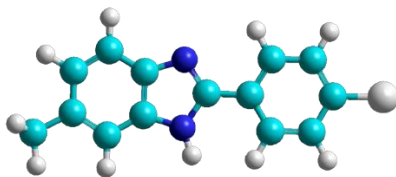
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemodelan Senyawa dan Optimasi Geometri

Senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol (gambar 3.1) dibuat strukturnya secara dua dimensi menggunakan *Marvinsketch* kemudian struktur tersebut disimpan dalam format (*.mol) *file* supaya dapat dikonversi ke *software Hyperchem*. Struktur dua dimensi (2D) tersebut diubah dalam bentuk tiga dimensi (3D) dengan penambahan atom hidrogen di setiap atom melalui *command "Add H & Model Build"*. Struktur senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol dioptimasi geometri menggunakan parameter semiempiris AM1 sesuai dengan penelitian ini. Metode ini dipilih karena dapat dikerjakan dalam waktu yang singkat. Metode ini merupakan perkembangan dari metode MNDO dan merupakan salah satu metode yang memiliki tingkat keakuratan tinggi. Metode semi empiris AM1 ini juga lebih baik daripada metode *ab initio* dalam memprediksi molekul-molekul dengan jumlah elektron valensi yang banyak (Fitriani et al., 2022).

Optimasi geometri dilakukan untuk meminimalkan energi molekul supaya didapatkan struktur yang paling stabil. Pengaruh jarak antar atom-atom yang membentuk senyawa yang stabil didasarkan pada energi potensial yang rendah. Atom-atom memiliki muatan elektron tertentu, untuk mengantisipasi potensi muatan saling berbenturan akibat induksi elektron dari atom-atom penyusun lainnya, atom-atom tersebut cenderung berada pada jarak yang meminimalkan pengaruh satu sama lain. Fenomena ini merupakan faktor utama yang menyebabkan jarak antara atom dalam suatu senyawa menjadi lebih besar atau meluas setelah proses optimasi geometri dibandingkan dengan senyawa yang belum mengalami optimasi, sehingga energi total sistem menjadi lebih rendah (Ponco et al., 2023). Hal ini juga menyebabkan bentuk konformasi molekul setelah optimasi geometri akan berbeda dengan bentuk aslinya. Optimasi geometri dilakukan pada senyawa nomor 1 hingga 16 (gambar 3.1).



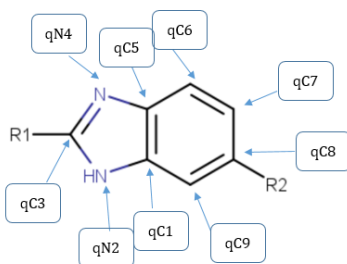
Gambar 4.1 : senyawa dengan kode nomor 1 yang telah dioptimasi geometri

Senyawa 2-(4-Klorofenil)-6-metil-1H benzimidazol dengan kode nomor 1 yang telah teroptimasi geometri dengan metode semiempiris AM-1 dalam model tabung dan bola disajikan pada gambar 4.1. Proses optimasi geometri telah tercapai ditandai dengan adanya perubahan energi. Energi senyawa yang diperoleh setelah optimasi yaitu sebesar (-3142.0151 kkal/mol). Energi yang didapat lebih rendah bila dibandingkan dengan energi sebelum optimasi yaitu (-3100.6416 kkal/mol).

B. Penentuan dan Penghitungan Deskriptor

Senyawa-senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol (gambar 3.1) yang telah dioptimasi geometri kemudian dilakukan penghitungan deskriptor. Penentuan deskriptor ini merupakan bagian yang penting dalam mengidentifikasi persamaan HKSA terbaik. Deskriptor adalah parameter atau sifat kimia fisika dari suatu molekul yang

digunakan sebagai variabel tidak terikat ketika menghitung LogIC₅₀ prediksi. Penentuan deskriptor ini termasuk dalam parameter Hansch, dimana Hansch membagi parameter menjadi 3 yaitu : parameter elektronik, parameter sterik, dan parameter hidrofobik. Deskriptor yang termasuk dalam parameter elektronik yaitu yaitu Energi HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) dengan kode E_{HOMO}, Energi LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) dengan kode E_{LUMO}, muatan atom bersih dengan kode (q), momen dipol (μ) dan indeks refraksi (IR). Muatan atom bersih yang dipilih yaitu muatan bersih pada atom qN₂, qN₄, qC₃, qC₆, qC₇, qC₈, qC₉ penomoran atom-atom untuk penentuan muatan atom bersih ditunjukkan pada gambar 4.2



Gambar 4.2 : penomoran atom-atom untuk penentuan muatan atom bersih pada struktur induk senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol

Deskriptor yang termasuk dalam parameter sterik adalah Berat molekul, Polarisabilitas (α), *Surface Area*

Approx/SAA(Å²) dan *Surface Area Grid/SAG*(Å²). Deskriptor yang termasuk dalam parameter hidrofobik adalah koefisien partisi atau LogP. Pada penentuan muatan atom bersih, senyawa yang telah teroptimasi dengan semiempiris AM-1, kemudian dilakukan *start* log untuk menyimpan file dengan ekstensi Log. Setelah itu dipilih *single point* dalam menu *compute*. Terakhir dilakukan lagi *stop* Log setelah proses penyimpanan selesai. File tersimpan dalam bentuk *file.log* dan hanya bisa diakses dengan *software* Notepad+++. Hasil perhitungan deskriptor elektronik untuk muatan atom bersih pada qN₂, qN₄, qC₃, qC₆, qC₇, qC₈, qC₉ ditunjukkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 : Hasil perhitungan deskriptor elektronik untuk muatan atom bersih pada qN₂, qN₄, qC₃, qC₆, qC₇, qC₈, qC₉

Senyawa	qN ₂	qN ₄	qC ₃	qC ₆	qC ₇	qC ₈	qC ₉
1	-0.234	-0.132	0.052	-0.064	-0.153	-0.048	-0.138
2	-0.237	-0.108	0.046	-0.059	-0.155	-0.045	-0.140
3	-0.233	-0.127	0.047	-0.062	-0.153	-0.046	-0.138
4	-0.235	-0.140	0.062	-0.066	-0.153	-0.051	-0.137
5	-0.056	-0.100	0.053	-0.204	0.086	0.074	-0.173
6	-0.245	-0.104	0.065	-0.063	-0.157	-0.051	-0.139
7	-0.242	-0.102	0.059	-0.061	-0.156	-0.048	-0.139
8	-0.237	-0.137	0.062	-0.066	-0.153	-0.051	-0.137
9	-0.234	-0.129	0.053	-0.064	-0.154	-0.050	-0.138

Senyawa	qN ₂	qN ₄	qC ₃	qC ₆	qC ₇	qC ₈	qC ₉
10	-0.237	-0.136	0.060	-0.066	-0.153	-0.051	-0.137
11	-0.232	-0.119	0.038	-0.059	-0.153	-0.043	-0.139
12	-0.228	-0.117	0.029	-0.059	-0.153	-0.041	-0.139
13	-0.241	-0.148	0.078	-0.069	-0.153	-0.056	-0.136
14	-0.236	-0.119	0.049	-0.063	-0.156	-0.050	-0.138
15	-0.235	-0.129	0.056	-0.063	-0.153	-0.047	-0.138
16	-0.23	-0.123	0.041	-0.062	-0.153	-0.046	-0.138

Untuk mengetahui energi HOMO dan LUMO, dipilih menu *compute* dan *orbital*. Untuk mengetahui nilai momen dipol, dipilih menu *compute* dan *properties*. Selanjutnya dipilih menu *compute*, dan *QSAR Properties* untuk mengetahui nilai dari deskriptor molekuler yang berupa berat molekul, Log P, Polarisabilitas, *Surface Area Approx*, *Surface Area Grid*, Indeks refraksi. Hasil perhitungan deskriptor elektronik berupa Energi HOMO, Energi LUMO, Momen dipol, dan Indeks refraksi ditunjukkan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 : Hasil perhitungan deskriptor elektronik berupa Energi HOMO, Energi LUMO, Momen dipol, dan Indeks refraksi

Senyawa	E _{HOMO}	E _{LUMO}	Momen dipole(μ)	Indeks refraksi
1	-8.560	-0.712	2.784	78.139
2	-8.594	-0.863	3.397	82.856

Senyawa	E_{HOMO}	E_{LUMO}	Momen dipole(μ)	Indeks refraksi
3	-8.653	-0.879	3.826	82.856
4	-8.344	-0.496	2.85	86.151
5	-8.547	-0.707	2.858	73.551
6	-8.316	-0.463	3.211	75.029
7	-8.441	-0.660	1.625	82.563
8	-8.340	-0.526	1.599	81.403
9	-8.481	-0.489	3.683	79.798
10	-8.086	-0.570	4.029	86.241
11	-8.848	-1.300	7.503	79.642
12	-8.930	-1.526	6.088	79.642
13	-7.917	-0.223	4.374	87.042
14	-8.295	-1.095	3.187	109.817
15	-8.613	-0.742	4.437	69.929
16	-8.744	-0.732	3.228	69.854

Hasil perhitungan deskriptor sterik berupa Berat molekul, Polarisabilitas, SAA, dan SAG ditunjukkan pada tabel 4.3

Tabel 4.3 : Hasil perhitungan deskriptor sterik berupa Berat molekul, Polarisabilitas, SAA, dan SAG

Senyawa	Berat molekul	Polarisabilitas	SAA	SAG
1	242.708	27.203	370.595	446.801
2	277.150	29.131	393.928	464.909

Senyawa	Berat molekul	Polarisabilitas	SAA	SAG
3	756.210	29.131	402.594	467.750
4	268.315	30.219	431.370	511.995
5	226.253	25.184	347.336	428.049
6	224.262	25.912	334.940	427.050
7	303.158	28.538	380.946	462.175
8	254.288	28.384	398.629	475.031
9	238.289	27.747	393.128	464.102
10	254.350	30.110	406.774	477.646
11	253.260	27.116	390.227	455.436
12	253.260	27.116	391.779	455.542
13	251.331	30.296	438.040	493.910
14	308.382	37.639	399.651	544.370
15	209.250	24.566	322.373	415.986
16	209.250	24.566	321.443	416.762

Hasil perhitungan deskriptor hidrofobik berupa LogP ditunjukkan pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 : Hasil perhitungan deskriptor hidrofobik berupa LogP

Senyawa	LogP
1	0.571
2	0.349
3	0.349
4	-0.882
5	0.193

Senyawa	LogP
6	-0.231
7	-0.18
8	-1.225
9	-0.2
10	0.144
11	-0.021
12	-0.021
13	-0.155
14	0.944
15	-0.555
16	-0.679

Deskriptor berfungsi untuk membahasakan struktur senyawa dengan sifat fisika atau sifat kimia menjadi representasi angka. HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) menunjukkan orbital molekul yang ditempati paling tinggi. Energi HOMO berkaitan dengan kemampuan molekul untuk mendonasikan elektron. Semakin tinggi energi HOMO, semakin mudah molekul tersebut mendonasikan elektron. LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) menunjukkan orbital molekul yang tidak ditempati paling rendah. Energi LUMO berkaitan dengan kemampuan molekul untuk menerima elektron. Semakin rendah energi LUMO, semakin mudah molekul

tersebut menerima elektron. Muatan Atom Bersih (q) menunjukkan distribusi muatan pada atom-atom dalam molekul. Momen Dipol (μ) menunjukkan distribusi muatan yang tidak merata dalam molekul, yang menciptakan momen dipol. Indeks Refraksi (IR) mengukur seberapa banyak cahaya dibelokkan oleh molekul. Berat Molekul menunjukkan massa total molekul. Polarisabilitas (α) menunjukkan kemampuan molekul untuk dipolarisasi oleh medan listrik eksternal. Surface Area Approx/SAA($\text{\AA}^2$) dan Surface Area Grid/SAG($\text{\AA}^2$) mengukur luas permukaan molekul. Luas permukaan molekul dapat mempengaruhi kemampuan molekul untuk berinteraksi dengan reseptor melalui interaksi permukaan-permukaan. Log P menunjukkan lipofilisitas (kelarutan dalam lemak) molekul.

C. Analisis Multiple Linear Regression (MLR)

Metode analisis *multiple linear regression* digunakan untuk memodelkan hubungan linear antara variabel bebas dan variabel terikat (Doreswamy dan Vastrad, 2013). Variabel terikat pada metode ini adalah aktivitas biologis dari suatu senyawa (IC_{50}) dan variabel bebasnya yaitu deskriptor molekul. Analisis *multiple linear regression* dilakukan dengan membagi data menjadi 2 kelompok yaitu

data *training set* dan data *test set*. Dari total 16 senyawa, dipilih 13 senyawa (nomor 2,3,4,5,6,7,9,10,11,12,13,14,16) (gambar 3.1) untuk *training set* dan 3 senyawa (nomor 1,8,15) (gambar 3.1) untuk *test set*. Uji regresi linear pada *training set* dilakukan pada 13 senyawa beserta nilai LogIC_{50} dan deskriptor-deskriptor yang telah didapat dimasukkan ke dalam kolom data di perangkat lunak atau *software* JASP (*Jeffreys's Amazing Statistics Program*). Setelah itu dipilih metode *regression classical* dan di pilih menu *linear regression*. Nilai LogIC_{50} dimasukkan sebagai variabel terikat dan deskriptor-deskriptor (E HOMO, E LUMO, SAG, polarisabilitas, berat molekul, qC8, qC6, qN2, qC3, qN4) sebagai kovariat. Pada hal ini, nilai IC_{50} di log kan supaya didapatkan nilai desimal yang seragam karena nilai IC_{50} antara satu senyawa dengan senyawa yang lain hasilnya sangat berbeda jauh. Supaya mempermudah perhitungan, nilai IC_{50} diubah menjadi LogIC_{50} . Senyawa tersebut diujikan dalam metode *backward* dan didapatkan 3 persamaan yang ditunjukkan pada tabel 4.5.

Tabel 4.5 Persamaan *Backward*

Model	Persamaan
1	$\text{LogIC}_{50} = 25,901 + 0,387(\text{LUMO}) - 0,524(\text{IR}) + 0,0001(\text{BM}) - 194,653(\text{qC8}) - 0,190(\text{LogP}) +$

	$0,387(\mu) + 1,609(\alpha) + 52,173(qN4) + 133,528(qN2)$
2	$\text{LogIC}_{50} = 25,219 + 0,358(\text{LUMO}) - 0,523(\text{IR}) - 189,274(qC8) - 0,160(\text{LogP}) + 0,363(\mu) + 1,604(\alpha) + 50,136(qN4) + 129,913(qN2)$
3	$\text{LogIC}_{50} = 24,478 + 0,313(\text{LUMO}) - 0,483(\text{IR}) - 182,243(qC8) + 0,316(\mu) + 1,461(\alpha) + 43,906(qN4) + 124,676(qN2)$

Uji *training set* berfungsi untuk menghasilkan model persamaan hubungan kuantitatif-struktur aktivitas (Alexander et al., 2015). Dari uji tersebut didapatkan model persamaan dan beberapa kriteria statistik seperti nilai r , r^2 , RMSE, F hitung/F tabel dan nilai p yang ditunjukkan pada tabel 4.6

Tabel 4.6 kriteria statistik hasil persamaan Backward

Model	Jumlah deskriptor	r	r^2	RMSE	F hitung/F tabel	p
1	9	0,993	0,986	0,082	0,833	0,013
2	8	0,992	0,985	0,073	2,185	0,002
3	7	0,987	0,975	0,084	2,668	0,001

Untuk menganalisis model persamaan HKSA diperlukan beberapa kriteria statistik seperti nilai r , r^2 ,

RMSE, nilai p, dan nilai PRESS. R adalah koefisien korelasi, nilai r menunjukkan tingkat korelasi antara nilai aktivitas biologis percobaan (LogIC_{50}) dengan data deskriptor hasil perhitungan yang didasarkan pada persamaan regresi yang didapat. Pemilihan persamaan QSAR terbaik mensyaratkan koefisien korelasi atau $r \geq 0,8$. R^2 adalah koefisien determinasi, merupakan ukuran statistik yang menunjukkan tentang seberapa dekat data dengan persamaan regresi. Untuk mempertimbangkan persamaan yang baik, nilai $r^2 \geq 0,6$ (Abdel-Ilah et al. 2017). RMSE (*Root Mean Square Error*) digunakan untuk menguji kualitas suatu model persamaan. Nilai RMSE adalah ukuran rata-rata kesalahan dalam memprediksi variable terikat dalam hal ini yaitu aktivitas biologis senyawa. Dalam memprediksi model persamaan terbaik, nilai $\text{RMSE} \leq 0,3$ (Veerasingam et al. 2011). Nilai F hitung/F tabel ≥ 1 menunjukkan bahwa persamaan memenuhi kriteria signifikansi untuk tingkat kepercayaan 95% (Ponco et al., 2023). Nilai p adalah tingkat kepercayaan statistik untuk hipotesis nol, nilai p yang dapat diterima umumnya $\leq 0,05$ (Hajalsiddig et al., 2020). Nilai PRESS (*Predictive Residual Sum of Square*) adalah kuadrat dari perbedaan antara nilai LogIC_{50} yang diamati dan nilai yang diperoleh dari perhitungan menggunakan persamaan HKSA (Hafshah et

al., 2022). Nilai PRESS yang kecil mengimplikasi prediksi model persamaan yang baik (Sahin dan Saripinar., 2020).

Dari beberapa persamaan, dipilih persamaan nomor 3 untuk diujikan dalam uji *test set*. Persamaan nomor 3 dipilih karena memiliki jumlah deskriptor yang paling sedikit. Menurut Purnomo (2019), pemilihan jumlah deskriptor idealnya diambil dari sepertiga jumlah senyawa. Pada penelitian ini, terdapat 16 senyawa. Sepertiga dari 16 senyawa tersebut didapati 6 sampai 7 deskriptor. Dari ke-tiga model persamaan tersebut, model persamaan nomor 3 memiliki 7 jumlah deskriptor. Tak hanya itu, hal ini diperkuat dengan nilai *p* yang kecil. Nilai *p* pada persamaan 3 adalah 0,001. Nilai *p* yang kecil menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara aktivitas biologis (LogIC_{50}) dengan deskriptor-deskriptor yang dihasilkan pada persamaan. Nilai *p* yang baik tidak boleh lebih dari 0,05. Selain itu, nilai *r* yang didapat yaitu sebesar 0,987 dan nilai r^2 sebesar 0,975. Nilai *r* dan r^2 yang diperoleh telah memenuhi kriteria statistik dimana $r \geq 0,8$ dan $r^2 \geq 0,6$. Hubungan antara kedua variabel semakin kuat apabila nilai *r* dan r^2 mendekati 1. Nilai *F* hitung/*F* tabel yang diperoleh sebesar 2,668 sesuai kriteria statistik dimana nilai *F* hitung/*F* tabel ≥ 1 . Nilai RMSE yang diperoleh adalah 0,084 sesuai dengan kriteria

statistik dimana nilai $RMSE \leq 0,3$. Nilai RMSE yang kecil menunjukkan bahwa persamaan memiliki nilai error yang kecil.

Test set berfungsi untuk menguji model persamaan hubungan kuantitatif-struktur aktivitas dari *training set* (Male et al., 2018). Persamaan nomor 3 diujikan dalam *test set* untuk didapatkan nilai PRESS yang ditunjukkan pada tabel 4.7

Tabel 4.7 hasil nilai PRESS

Model persamaan	Nilai PRESS
1	0,930
2	0,747
3	0,814

Model persamaan nomor 3 didapati nilai PRESS sebesar 0,814. Nilai PRESS yang kecil menunjukkan prediksi model persamaan yang baik. Setelah itu dilakukan uji MLR yang kedua. Semua senyawa beserta nilai $LogIC_{50}$ dan deskriptor-deskriptornya dimasukkan ke dalam kolom data pada *software* JASP. Setelah itu dipilih metode *regression classical* dan di pilih menu *linear regression*. Dimasukkan nilai $LogIC_{50}$ sebagai variabel terikat dan deskriptor terpilih hasil persamaan nomor 3 seperti LUMO, IR, μ , α , qC8, qN4, dan qN2 sebagai kovariat. Senyawa tersebut kemudian diujikan dalam metode *enter* dan

didapatkan sebuah persamaan yang ditunjukkan pada tabel 4.8

Tabel 4.8 Persamaan Enter

Model	Persamaan
1	$\text{LogIC50} = 14.667 + 0.016(\text{LUMO}) - 0,361(\text{IR}) - 108.925(\text{qC8}) + 0.154(\mu) + 0.177(\alpha) + 17.556(\text{qN4}) + 75.805(\text{qN2})$

Dari persamaan tersebut, didapati beberapa kriteria statistik seperti nilai r , r^2 , standar deviasi, dan nilai p yang ditunjukkan pada tabel 4.9

Tabel 4.9 kriteria statistik hasil persamaan Enter

r	r^2	RMSE	F hitung/ F tabel	p	PRESS
0,928	0,861	0,160	1,147	0,007	0,215

Pada hasil persamaan enter didapati nilai r sebesar 0,928 dan nilai r^2 sebesar 0,861. Nilai r dan r^2 yang diperoleh telah memenuhi kriteria statistik dimana $r \geq 0,8$ dan $r^2 \geq 0,6$. Nilai r dan r^2 hanya menunjukkan kelinearitas antara variabel yang terkait, tetapi tidak menunjukkan ukuran prediksi dari model persamaan tersebut. Oleh karena itu, untuk mendapatkan persamaan terbaik, perlu memperhatikan beberapa parameter lain seperti nilai

RMSE, nilai F hitung/F tabel, nilai p, dan nilai PRESS. Nilai RMSE yang kecil 0,160 sesuai dengan kriteria statistik dimana nilai $RMSE \leq 0,3$ menunjukkan bahwa persamaan memiliki nilai error yang kecil. Nilai F hitung/F tabel yang didapat yaitu 1,147. Nilai tersebut memenuhi kriteria statistik dimana nilai F hitung/F tabel ≥ 1 . Hal ini menunjukkan struktur kimia yang digunakan dalam model secara signifikan mempengaruhi aktivitas biologis yang diprediksi. Nilai p yang kecil 0,007 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara aktivitas biologis ($LogIC_{50}$) dengan deskriptor-deskriptor yang dihasilkan pada persamaan. Hal ini menandakan bahwa deskriptor-deskriptor tersebut memiliki pengaruh yang baik terhadap antikanker payudara. Nilai p yang baik tidak boleh lebih dari 0,05. Pada penelitian ini, terdapat hubungan antara sifat fisika dan kimia suatu senyawa (deskriptor) dengan aktivitas biologis yang dibuktikan dengan persamaan HKSA akhir yang diperoleh.

Model persamaan enter yang diperoleh terdiri dari beberapa deskriptor terpilih. Deskriptor-deskriptor yang terpilih antara lain $qN4$, $qN2$, $qC3$, $qC6$, dan LUMO (parameter elektronik); SAG dan Polarisabilitas (parameter sterik). Parameter terpilih inilah yang akan digunakan untuk memprediksi aktivitas antikanker

payudara pada senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol.

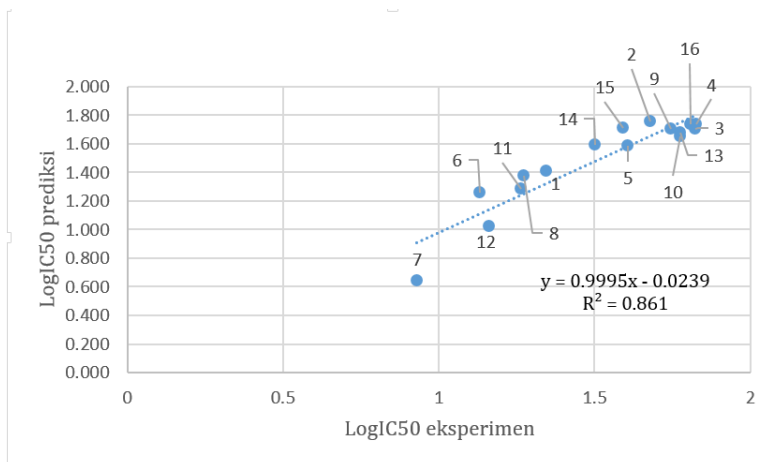
Deskriptor-deskriptor yang diperoleh kemudian diujikan dengan semua senyawa *training set* dan *test set* untuk didapatkan nilai LogIC₅₀ prediksi dan nilai PRESS. Nilai LogIC₅₀ prediksi yang didapat ditunjukkan pada tabel 4.10 dan nilai PRESS yang diperoleh ditunjukkan pada tabel 4.9. Nilai PRESS yang kecil yaitu 0,215 menunjukkan bahwa nilai IC₅₀ prediksi mendekati nilai IC₅₀ eksperimen. Nilai LogIC₅₀ prediksi yang didapat kemudian dibandingkan dengan nilai LogIC₅₀ eksperimen pada tabel 4.10.

Tabel 4.10 perbandingan nilai LogIC₅₀ eksperimen dan LogIC₅₀ prediksi

Kode senyawa	LogIC ₅₀ eksperimen (Pham et al., 2022)	LogIC ₅₀ prediksi
1	1,409	1,346
2	1,758	1,679
3	1,706	1,824
4	1,739	1,826
5	1,587	1,606
6	1,256	1,133
7	0,640	0,930
8	1,375	1,272
9	1,704	1,746
10	1,653	1,776

Kode senyawa	LogIC ₅₀ eksperimen (Pham et al., 2022)	LogIC ₅₀ prediksi
11	1,283	1,263
12	1,020	1,162
13	1,678	1,776
14	1,591	1,501
15	1,708	1,592
16	1,738	1,809

Dari tabel perbandingan nilai LogIC₅₀ eksperimen dan nilai LogIC₅₀ prediksi kemudian dibuat grafik hubungan antara LogIC₅₀ prediksi dan LogIC₅₀ eksperimen yang ditunjukkan pada gambar 4.3



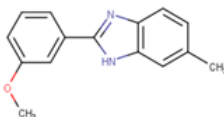
Gambar 4.3 Grafik Hubungan Antara LogIC₅₀ prediksi dengan LogIC₅₀ eksperimen

Nilai aktivitas prediksi yang baik memiliki nilai yang setara atau mendekati nilai aktivitas eksperimen. Dari grafik pada Gambar 4.3, garis diagonal pada grafik menunjukkan garis regresi, sedangkan titik-titik disekitar garis menunjukkan hasil pengamatan nilai aktivitas biologis dari senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1*H*-benzimidazol. Senyawa nomor 11, 5 dan 9 letaknya berada tepat pada garis regresi yang menunjukkan bahwa nilai aktivitas prediksi telah mendekati nilai aktivitas eksperimen. Senyawa nomor 1,2,3,4,6,7,8,10,12,13,14, dan 15 tidak berada tepat di garis regresi tetapi berada cukup dekat, nilai aktivitas prediksi mendekati nilai aktivitas eksperimen.

D. Desain Senyawa Baru

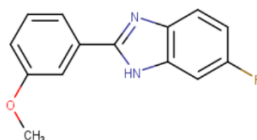
Setelah didapatkan persamaan akhir HKSA terbaik, kemudian dilanjutkan dengan mendesain senyawa baru. Desain senyawa baru diharapkan mempunyai nilai IC_{50} yang lebih kecil dari senyawa yang telah disintesis. Dari persamaan akhir HKSA yang didapat, dilakukan desain senyawa dengan memperhatikan deskriptor-deskriptor terpilih. Deskriptor yang terpilih pada persamaan HKSA antara lain LUMO, qC_8 , μ , α , qN_4 , dan qN_2 . Dari deskriptor-deskriptor yang didapat, deskriptor muatan atom bersih pada atom nomor 8 (qC_8) yang ditunjukkan pada gambar 4.2 dipilih untuk memodifikasi struktur senyawa.

Senyawa dengan kode nomor 9 dipilih sebagai senyawa yang akan dimodifikasi dengan nilai IC_{50} 50,63 μ M.

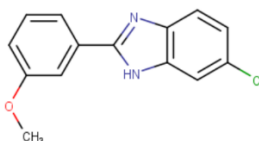


Gambar 4.4 Senyawa 9

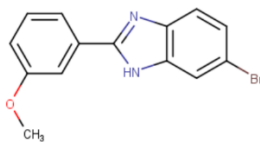
Senyawa dengan kode nomor 9 memiliki gugus CH_3 . Gugus ini terletak pada atom nomor 8 (qC8). Senyawa digambar dengan menggunakan software MarvinSketch, kemudian dimodifikasi dengan mengganti gugus CH_3 menjadi gugus F (gambar 4.5), gugus Cl (gambar 4.6), gugus Br (gambar 4.7), dan gugus I (gambar 4.8)



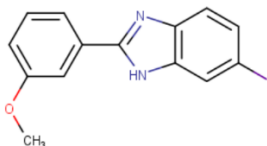
Gambar 4.5 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH_3 menjadi gugus F



Gambar 4.6 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH_3 menjadi gugus Cl



Gambar 4.7 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH_3 menjadi gugus Br



Gambar 4.8 Senyawa hasil modifikasi dengan mengganti gugus CH_3 menjadi gugus I

Setelah digambar, senyawa dioptimasi geometri menggunakan software Hyperchem. Data deskriptor hasil optimasi seperti nilai LUMO, q_{C_8} , μ , α , q_{N_4} , dan q_{N_2} ditunjukkan pada tabel 4.11

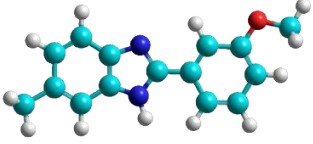
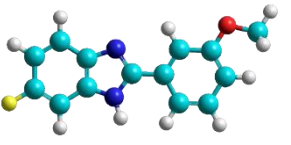
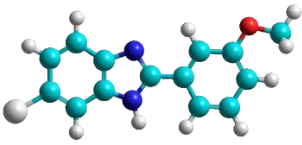
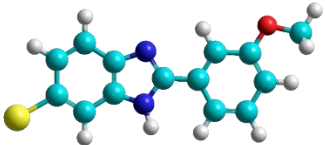
Tabel 4.11 Data deskriptor hasil optimasi geometri seperti LUMO, qC8, μ , α , qN₄, dan qN₂ untuk desain senyawa baru

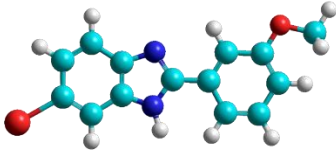
Gugus	LUMO	IR	qC8	μ	α	qN ₄	qN ₂
F	-0.681	75.64	-0.097	4.459	25.82	0.002	-0.178
Cl	-0.686	80.23	-0.097	4.403	27.84	0.001	-0.132
Br	-0.732	83.05	-0.097	4.579	28.54	0.000	-0.107
I	-0.733	87.84	-0.097	4.595	30.94	-0.000	-0.098

Deskriptor-deskriptor yang telah didapat dimasukkan ke persamaan HKSA yang ditunjukkan pada tabel 4.8 supaya didapatkan nilai IC₅₀ prediksi desain senyawa baru. Senyawa yang berhasil didesain yaitu senyawa 6-floro-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol dari memodifikasi senyawa 2-(3-metoksifenil)-6-metil-1H-benzimidazol mengganti gugus CH₃ menjadi gugus F. Nilai IC₅₀ yang diperoleh yaitu 8,96 μ M. Senyawa 6-kloro-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol dengan mengganti gugus CH₃ menjadi gugus Cl. Nilai IC₅₀ yang diperoleh yaitu 8,55 μ M. Senyawa 6-bromo-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol dengan mengganti gugus CH₃ menjadi Br. Nilai IC₅₀ yang diperoleh yaitu 3,76 μ M. Terakhir senyawa 6-iodo-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol dengan

mengganti gugus CH₃ menjadi gugus I. Nilai IC₅₀ yang diperoleh yaitu 1,29 μM. Struktur dan nilai IC₅₀ dari senyawa-senyawa yang berhasil di desain ditunjukkan pada tabel 4.12

Tabel 4.12 Senyawa hasil desain

Struktur	Nama senyawa	Nilai IC ₅₀
Senyawa sebelum dimodifikasi		
	2-(3-metoksifenil)-6-metil-1H-benzimidazol	50,63 μM
Senyawa setelah dimodifikasi		
	6-fluoro-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol	8,96 μM
	6-kloro-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol	8,55 μM
	6-bromo-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol	3,76 μM

	6-iodo-2-(3-metoksifenil)- 1H-1,3-benzodiazol	1,29 μM
---	--	--------------------

Dari ketiga senyawa yang berhasil di desain, senyawa 6-iodo-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol memiliki nilai IC_{50} prediksi yang lebih kecil dari semua senyawa yang telah disintesis (gambar 3.1) dan di desain (tabel 4.12). Nilai IC_{50} yang diperoleh yaitu 1,29 μM jauh lebih kecil dari senyawa kode nomor 9 yang dipilih sebagai senyawa yang dimodifikasi dengan nilai IC_{50} sebesar 50,63 μM . Nilai IC_{50} erat hubungannya dengan potensial atau tidaknya suatu obat. Semakin kecil nilai IC_{50} , senyawa lebih potensial. Nilai IC_{50} yang kecil menunjukkan bahwa senyawa atau obat tersebut ampuh (poten) pada konsentrasi kecil, sehingga toksisitasnya juga akan lebih kecil ketika diberikan kepada pasien (Berrouet et al., 2020). Senyawa dengan nilai IC_{50} antara 1-10 μM efektif dan memiliki potensi sebagai antikanker sedangkan senyawa dengan nilai $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$ kurang efektif sebagai antikanker (Gokul et al., 2018). Senyawa yang berhasil didesain nilai IC_{50} nya berada pada rentang 1-10 μM yang berarti senyawa-senyawa tersebut potensial sebagai antikanker payudara.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

1. Analisis senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol dengan metode semiempiris AM-1 menggunakan metode analisis multi linear regression (MLR) melalui prosedur backward dan enter menghasilkan persamaan Hubungan Kuantitatif-Struktur Aktivitas yang terbaik, yaitu :
$$\text{LogIC}_{50} = 14.667 + 0.016(\text{LUMO}) - 0,361(\text{IR}) - 108.925(\text{qC}_8) + 0.154(\mu) + 0.177(\alpha) + 17.556(\text{qN}_4) + 75.805(\text{qN}_2)$$
2. Senyawa 6-iodo-2-(3-metoksifenil)-1H-1,3-benzodiazol dengan nilai IC_{50} 1,29 μM lebih potensial sebagai senyawa antikanker payudara dengan nilai IC_{50} yang lebih kecil bila dibandingkan dengan senyawa-senyawa yang berhasil didesain.

B. Saran

Perlu dilakukan desain senyawa pada senyawa antikanker lainnya dari model persamaan terbaik yang telah diperoleh pada senyawa turunan N, 2,6-disubstitusi 1H-benzimidazol.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Ilah, L., Veljović, E., Gurbeta, L., & Badnjević, A. (2017). Applications of QSAR Study in Drug Design. *International Journal of Engineering Research & Technology (IJERT)* 6(06), 582–587.
- Abdelsalam, E. A., Zaghary, W. A., Amin, K. M., Abou Taleb, N. A., Mekawey, A. A. I., Eldehna, W. M., Abdel-Aziz, H. A., & Hammad, S. F. (2019). Synthesis and in vitro anticancer evaluation of some fused indazoles, quinazolines and quinolines as potential EGFR inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 89, 102985.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102985>
- Agustina, L., & Kasmui, K. (2021). Studi Komputasi Aktivitas Senyawa Turunan Santon Sebagai Antikanker Leukemia Myeloid Kronik K562. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 44(1), 1–11.
<https://doi.org/10.15294/ijmns.v44i1.32702>
- Alam, A., Farooq, U., Singh, R., Dubey, V. P., Kumar, S., Kumari, R., & Kumar, K. (2018). Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes : A Review Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes : A Review.
<https://doi.org/10.19080/OAJT.2018.02.555600>

Alexander, D. L. J., Tropsha, A., Winkler, D. A. (2015). Beware of R^2 : simple, unambiguous assessment of the prediction accuracy of QSAR and QSPR models. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(7), 1316–1322.

<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00206>.Beware

Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2023). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes and Diseases*, 10(4), 1367–1401.

<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>

Asnawi, A., Riyadi, S., Febrina, E., & Rendrika, R. (2021). HKSA dan Penambatan Molekul dari Turunan Senyawa Pyrdo [3,4-b] Indol yang Berpotensi sebagai Senyawa Antikanker Pankreas. *Jurnal Farmasi Malahayati*, 3(2), 111–124. <https://doi.org/10.33024/jfm.v3i2.3422>

Bai, Z., Gao, M., Zhang, H., Guan, Q., Xu, J., Li, Y., Qi, H., Li, Z., Zuo, D., Zhang, W., & Wu, Y. (2017). BZML, a novel colchicine binding site inhibitor, overcomes multidrug resistance in A549/Taxol cells by inhibiting P-gp function and inducing

- mitotic catastrophe. *Cancer Letters*, 402(June), 81–92.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.016>
- Batra, A., Kalyani, C., & Rohilla, K. (2020). Incidence and severity of self-reported chemotherapy side-effects in patients with hematolymphoid malignancies: A cross-sectional study. *Cancer Research, Statistics, and Treatment*, 3(4), 736–741.
<https://doi.org/10.4103/CRST.CRST.87.20>
- Berrouet, C., Dorilas, N., Rejniak, K. A., & Tuncer, N. (2020). Comparison of Drug Inhibitory Effects (IC 50) in Monolayer and Spheroid Cultures. *Bulletin of Mathematical Biology*, 82(6).
<https://doi.org/10.1007/s11538-020-00746-7>
- Biala, G., Kedzierska, E., Kruk-Slomka, M., Orzelska-Gorka, J., Hmaidan, S., Skrok, A., Kaminski, J., Havrankova, E., Nadaska, D., & Malik, I. (2023). Research in the Field of Drug Design and Development. *Pharmaceuticals*, 16(9).
<https://doi.org/10.3390/ph16091283>
- Čermák, V., Dostál, V., Jelínek, M., Libusová, L., Kovář, J., Rösel, D., & Brábek, J. (2020). Microtubule-targeting agents and their impact on cancer treatment. *European Journal of Cell Biology*, 99(4).
<https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151075>

- Cooper, J. (2012). Cell line profile A549. *European Collection of Authenticated Cell Cultures*, 7(86012803), 1–2.
- Debela, D. T., Muzazu, S. G. Y., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9. <https://doi.org/10.1177/205031212111034366>
- Denya, I., Malan, S. F., & Joubert, J. (2018). Indazole derivatives and their therapeutic applications: a patent review (2013-2017). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(6), 441–453. <https://doi.org/10.1080/13543776.2018.1472240>
- Dong, J., Zhang, Q., Wang, Z., Huang, G., & Li, S. (2018). Recent Advances in the Development of Indazole-based Anticancer Agents. *ChemMedChem*, 13(15), 1490–1507. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800253>
- Doreswamy, & Vastrad, C. . (2013). Predictive Comparative Qsar Analysis of as 5-Nitrofuranyl Derivatives Mycobacterium Tuberculosis H37RV Inhibitors. *Health Informatics - An International Journal*, 2(4), 47–62. <https://doi.org/10.5121/hij.2013.2404>
- Douglas Hanahan; Robert A Weinberg. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell Press*, 100(1), 0–70. <https://doi.org/10.1107/S2059798322003928>

- El-Sayed, A. A., Abu-Bakr, S. M., Swelam, S. A., Khaireldin, N. Y., Shoueir, K. R., & Khalil, A. M. (2022). Applying nanotechnology in the synthesis of benzimidazole derivatives: A pharmacological approach. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(1), 992–1005. <https://doi.org/10.33263/BRIAC121.9921005>
- Fadhilah, Q., & Tjahjono, H. (2012). Quantitative Relationship of Structure and Activity of 3-Haloacylaminobenzoylurea Derivatives as Microtubule Formation Inhibitors Statistical model validation was carried out to obtain. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(3), 76–82.
- Fitriani, I. N. (2022). *Kimia Komputasi : Prinsip Dasar dan Aplikasi* (First Edit). Penerbit Alinea.
- Fitriani, I. N., Sholahudin, M., & Zikri, A. T. (2022). Analysis of Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Of 1,8-Napthalymide-4-Aminoquinoline Derivatives as Antimalarial Compounds. *Walisongo Journal of Chemistry*, 5(2), 194–201. <https://doi.org/10.21580/wjc.v5i2.13412>
- Fojo, A. T., & Menefee, M. (2005). Microtubule targeting agents: Basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Seminars in Oncology*, 32(SUPPL. 7), 3. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.09.010>

- Gaba, M., & Mohan, C. (2016). Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: Recent advances and future directions. In *Medicinal Chemistry Research* (Vol. 25, Issue 2). Springer US. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1495-5>
- Gokul, T., Anusha, D., & David, D. C. (2018). A comparative study on viability of MCF-7 human breast cancer cell lines using piperine and tamoxifen - An in vitro study with a novel mishmash. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11(4), 1955–1959. <https://doi.org/10.13005/bpj/1568>
- Hafshah, M., Firdaus, I. M., & Suratno, S. (2022). Quantitative Relationships Between Structure and Activity of Gamma-Carboline Derivative Compounds as Anti-Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) Using Semi-Empirical AM1 Method. *Walisongo Journal of Chemistry*, 5(2), 182–193. <https://doi.org/10.21580/wjc.v5i2.13409>
- Hajalsiddig, T. T. H., Osman, A. B. M., & Saeed, A. E. M. (2020). 2D-QSAR Modeling and Molecular Docking Studies on 1 H-Pyrazole-1-carbothioamide Derivatives as EGFR Kinase Inhibitors. *ACS Omega*, 5(30), 18662–18674. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01323>
- Hsieh, C. Y., Ko, P. W., Chang, Y. J., Kapoor, M., Liang, Y. C., Chu, H. L., Lin, H. H., Horng, J. C., & Hsu, M. H. (2019). Design and synthesis of benzimidazole-chalcone derivatives as

- potential anticancer agents. *Molecules*, 24(18), 1–19.
<https://doi.org/10.3390/molecules24183259>
- Janardhanan, J. C., Bhaskaran, R. P., Praveen, V. K., Manoj, N., & Babu, B. P. (2020). Transition-Metal-Catalyzed Syntheses of Indazoles. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 9(10), 1410–1431. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000300>
- Joseph, A., Shah, C. S., Kumar, S. S., Alex, A. T., Maliyakkal, N., Moorkoth, S., & Mathew, J. E. (2013). Synthesis, in vitro anticancer and antioxidant activity of thiadiazole substituted thiazolidin-4-ones. *Acta Pharmaceutica*, 63(3), 397–408. <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0028>
- Karadayi, F. Z., Yaman, M., Kisl , M. M., Keskus, A. G., Konu, O., & Ates-Alagoz, Z. (2020). Design, synthesis and anticancer/antiestrogenic activities of novel indole-benzimidazoles. *Bioorganic Chemistry*, 100, 103929. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103929>
- Kasmui, M. N., & Kusuma, S. B. W. (2016). Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Antimalaria Senyawa Turunan Quinoxalin. *Jurnal MIPA*, 39(2), 98–106.
- Ketut, S. (2022). Kanker payudara: Diagnostik, Faktor Risiko dan Stadium. *Ganesha Medicine Journal*, 2(1), 2–7.
- Klaunig, J. E. (2020). Carcinogenesis. An Introduction to Interdisciplinary Toxicology: From Molecules to Man, 97–

110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813602-7.00008-9>
- Kumar, V., Gupta, K., Sirbaiya, A. K., & Rahman, A. (2022). A Review of Indazole derivatives in Pharmacotherapy of inflammation A Review of Indazole Derivatives in Pharmacotherapy of Inflammation. *Innovat International Journal of Medical & Pharmaceutical Sciences*, 1–7.
- Lee, A. V., Oesterreich, S., & Davidson, N. E. (2015). MCF-7 Cells - Changing the Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(7), 1–4. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv073>
- Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2023). Benzimidazole and its derivatives as cancer therapeutics: The potential role from traditional to precision medicine. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(2), 478–497. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.09.010>
- Liambo, I. S., Frisitionhady, A., & Malaka, M. H. (2022). Review: Patofisiologi, epidemiologi, dan lini sel kanker payudara. *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains Dan Kesehatan*, 8(1), 17–22. <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v8i1>
- Li, K. H., Griffin, T., Nikbakht, N., Qu, L., Chen, H. D., He, C., & Xia, L. X. (2016). Neoplasms. *Practical Immunodermatology*, 279–296. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0902-4_12

- Maloney, S. M., Hoover, C. A., Morejon-Lasso, L. V., & Prosperi, J. R. (2020). Mechanisms of taxane resistance. *Cancers*, 12(11), 1–57.
<https://doi.org/10.3390/cancers12113323>
- Male, Y. T., Sutapa, I. W., & Pusung, Y. A. D. (2018). Xanthon Menggunakan Hubungan Kuantitatif. *Chem. Prog.*, 11(1), 1–6.
- McLoughlin, E. C., & O’Boyle, N. M. (2020). Correction: Colchicine-binding site inhibitors from chemistry to clinic: A review. (Pharmaceuticals, (2020)13, 8). *Pharmaceuticals*, 13(4), 1–43.
<https://doi.org/10.3390/ph13040072>
- Mitra, S., Chakrabarti, J., & Ganguli, S. (2018). Introduction. In Cancer and Noncoding RNAs. *Elsevier Inc.*
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811022-5.00001-2>
- Moo, T. A., Sanford, R., Dang, C., & Morrow, M. (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clinics*, 13(3), 339–354.
<https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.006>
- Muhammad, U., Uzairu, A., & Ebuka Arthur, D. (2018). Review on: quantitative structure activity relationship (QSAR) modeling. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 7(2), 240–242.
<https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00232>

- Mustapha, A., Ismail, A., Abdullahi, S. U., Hassan, O. N., & Ugwunnaji, P. I. (2021). Cancer Chemotherapy: A Review Update of the Mechanisms of Actions, Prospects, and Associated Problems. *BIOMED Natural and Applied Science*, 01(01), 01–19.
<https://doi.org/10.53858/bnas01010119>
- Nashaat, S., Henen, M. A., El-Messery, S. M., & Eisa, H. (2022). New Benzimidazoles Targeting Breast Cancer: Synthesis, Pin1 Inhibition, 2D NMR Binding, and Computational Studies. *Molecules*, 27(16).
<https://doi.org/10.3390/molecules27165245>
- N'Da, D. D., Breytenbach, J. C., Smith, P. J., & Lategan, C. (2010). Synthesis, cytotoxicity and antimalarial activity of ferrocenyl amides of 4-aminoquinolines. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 60(10), 627–635.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1296337>
- Özdemir, A., Turanli, S., Çalışkan, B., Arka, M., & Banoglu, E. (2020). Evaluation of Cytotoxic Activity of New Benzimidazole-Piperazine Hybrids Against Human MCF-7 and A549 Cancer Cells. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53(11), 1036–1046.
<https://doi.org/10.1007/s11094-020-02119-9>
- Pham, E. C., Le Thi, T. V., Ly Hong, H. H., Vo Thi, B. N., Vong, L. B., Vu, T. T., Vo, D. D., Tran Nguyen, N. V., Bao Le, K. N., &

- Truong, T. N. (2022). N,2,6-Trisubstituted 1H-benzimidazole derivatives as a new scaffold of antimicrobial and anticancer agents: design, synthesis, in vitro evaluation, and in silico studies. *RSC Advances*, 13(1), 399–420. <https://doi.org/10.1039/d2ra06667i>
- Pranowo, H. D. (2011). Pengantar Kimia Komputasi. 4-5:118.
- Perillo, B., Sasso, A., Abbondanza, C., & Palumbo, G. (2000). 17 β -Estradiol Inhibits Apoptosis in MCF-7 Cells, Inducing bcl-2 Expression via Two Estrogen-Responsive Elements Present in the Coding Sequence . *Molecular and Cellular Biology*, 20(8), 2890–2901. <https://doi.org/10.1128/mcb.20.8.2890-2901.2000>
- Peter, S. C., Dhanjal, J. K., Malik, V., Radhakrishnan, N., Jayakanthan, M., Sundar, D., & Sundar, D. (2018). Quantitative structure-activity relationship (QSAR): Modeling approaches to biological applications. In *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics* (Vols. 1–3, Issue June 2020). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20197-0>
- Ponco, I., Irvan, M. F., Ahmad, F. D., Ahmad, G. R., Maylani, P. S. (2023). Quantitative Structure-Activity Relationship of 3-Thiocyanate-1H-Indoles Derived Compounds as

- Antileukemia by AM1, PM3, and RM1 Methods. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 26(3), 109–117.
- Purnomo, H. (2019). *Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas*. Yogyakarta : Ralpha Publishing.
- Putri, D., Pranowo, H., Wijaya, A., & Santoso, A. (2021). Model QSAR dari Turunan 3- tersubstitusi 4-Anilino Kumarin terhadap Aktivitas Anti-kanker Pankreas. JC-T (Journal Cis-Trans): *Jurnal Kimia Dan Terapannya*, 5(1), 13–19.
<https://doi.org/10.17977/um0260v5i12021p013>
- Rangappa S. K., Asha H., Srinivasa B. (2014). Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole - Based Medicinal Chemistry.
<https://doi.org/10.1111/cbdd.12462>
- Reilly, R. (2007). Breast Cancer. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 1996, 1–9.
<https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60809-8>
- Ren, Y., Wang, Y., Li, G., Zhang, Z., Ma, L., Cheng, B., & Chen, J. (2021). Discovery of Novel Benzimidazole and Indazole Analogues as Tubulin Polymerization Inhibitors with Potent Anticancer Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(8), 4498–4515.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01837>
- Roy, K., Roy, P., & Leonard, J. (2008). On some aspects of validation of predictive QSAR models. *Chemistry Central*

Journal, 2(S1), 3. <https://doi.org/10.1186/1752-153x-2-s1-p9>

Sahin, K., & Saripinar, E. (2020). A novel hybrid method named electron conformational genetic algorithm as a 4D QSAR investigation to calculate the biological activity of the tetrahydrodibenzazosines. *Journal of Computational Chemistry*, 41(11), 1091–1104. <https://doi.org/10.1002/jcc.26154>

Siddiqui, I. A., Sanna, V., Ahmad, N., Sechi, M., & Mukhtar, H. (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1348(1), 20–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12811>

Šindelář, Z., & Kopel, P. (2023). Bis(benzimidazole) Complexes, Synthesis and Their Biological Properties: A Perspective. *Inorganics*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/inorganics11030113>

Sinn, H. P., & Kreipe, H. (2013). A brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th edition, focusing on issues and updates from the 3rd edition. *Breast Care*, 8(2), 149–154. <https://doi.org/10.1159/000350774>

Smalley, M., & Ashworth, A. (2003). Stem cells and breast cancer: A field in transit. *Nature Reviews Cancer*, 3(11), 832–844. <https://doi.org/10.1038/nrc1212>

- Vargo-Gogola, T., & Rosen, J. M. (2007). Modelling breast cancer: One size does not fit all. *Nature Reviews Cancer*, 7(9), 659–672. <https://doi.org/10.1038/nrc2193>
- Veerasamy, R., Rajak, H., Jain, A., Sivadasan, S., Varghese, C. P., & Agrawal, R. K. (2011). Validation of QSAR Models - Strategies and Importance. *International Journal of Drug Design and Discovery*, 2(3), 511–519.
- Veszprémi, T., & Fehér, M. (1999). Semiempirical Methods. *Quantum Chemistry*, 9, 201–204. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4189-9_9
- Vladimír, Č., Jelínek, M., Libusová, L., Ková, J., Rösel, D., & Brábek, J. (2020). Microtubule-targeting agents and their impact on cancer treatment. *European Journal of Cell Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151075>
- Weinberg RA. (2013). The biology of cancer. In *Garlandscience, Taylor and Francis*. p. 960
- Yang, N., Ray, S. D., & Krafts, K. (2014). Cell Proliferation. In *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition* (Third Edit, Vol. 1, Issue D). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00274-8>
- Zheng, A., Kallio, A., & Härkönen, P. (2007). Tamoxifen-induced rapid death of MCF-7 breast cancer cells is mediated via extracellularly signal-regulated kinase signaling and can

be abrogated by estrogen. *Endocrinology*, 148(6), 2764–2777. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1269>

Zubair, M., Wang, S., & Ali, N. (2021). Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. *Frontiers in Pharmacology*, 11(February), 1–24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.632079>

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. Identitas Diri

Nama : Rizky Amelia Cahyanti
Tempat, tanggal lahir : Semarang, 25 Juni 2002
Alamat : Pondok Raden Patah W1/19,
Sayung, Demak
Email : ameliarizkych@gmail.com

B. Riwayat Pendidikan

1. SDN Sriwulan 1 lulus tahun 2014
2. SMPN 20 Semarang lulus tahun 2017
3. SMAN 10 Semarang lulus tahun 2020