

Diserahkan 23 Juni, 2026, Diterima 22 Juli 2026, DiPublikasikan 21 Juli 2026
Digital Object Identifier:

Analysis of the Potential of Bioactive Compounds in *Benincasa hispida* as Candidate GST-Targeting Drugs through an In Silico Study

Rezka Amalia¹, Arafah Nurfadillah^{2*}

¹ Program Studi Sains Biomedis, Fakultas Teknologi Kesehatan, Universitas Megarezky Makassar, Sulawesi Selatan, Makassar, 90234, Indonesia

² Program Studi Bioinformatika, Fakultas Teknologi Kesehatan, Universitas Megarezky Makassar, Sulawesi Selatan, Makassar, 90234, Indonesia

*Correspondent Author : Arafah Nurfadillah (email : arafaahnurfadillah@gmail.com)

ABSTRAK Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) merupakan jenis tumor mesenkimal yang paling sering ditemukan pada saluran pencernaan. Terapi lini kedua saat ini menggunakan Sunitinib, namun obat ini memiliki profil efek samping hematologi dan non-hematologi yang cukup luas. Oleh karena itu, pengembangan terapi alternatif berbasis bahan alam seperti *Benincasa hispida* yang kaya akan senyawa bioaktif sangat diperlukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dari *B. Hidpida* sebagai kandidat obat penarget GIST melalui pendekatan *in silico*. Penelitian dilakukan secara komputasi (*in silico*) dengan tahapan meliputi prediksi aktivitas biologis menggunakan PASS Online, uji *drug-likeness* berbasis SwissADME, serta simulasi *molecular docking* menggunakan PyRx dan Biovia Discovery Studio terhadap protein target Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA). Hasil analisis PASS Online menunjukkan bahwa senyawa *Isomultiflorenyl acetate* memiliki nilai aktivitas potensial (Potential Activity/Pa) tertinggi sebesar 0,913, mengindikasikan bioaktivitas yang sangat kuat. Uji *drug-likeness* memperlihatkan senyawa ini memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five meskipun terdapat pelanggaran pada nilai refraktivitas molar (MR 144,6). Hasil simulasi *molecular docking* menunjukkan *Isomultiflorenyl acetate* memiliki afinitas pengikatan (*binding affinity*) terbaik sebesar -8,7 kcal/mol, yang lebih kuat dan stabil dibandingkan obat kontrol Sunitinib (B49) dengan nilai -7,2 kcal/mol. Kestabilan kompleks ligan-reseptor ini didukung oleh pembentukan ikatan Hidrogen Konvensional dengan residu ARG585, Pi-Sigma dengan TRP586, dan Pi-Alkil dengan PHE969. Senyawa *Isomultiflorenyl acetate* dari *B. hispida* berpotensi besar untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat agen terapi penarget Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) berbasis bahan alam.

KATA KUNCI Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), *Benincasa hispida*, *Isomultiflorenyl acetate*, *molecular docking*, *in silico*.

I. PENDAHULUAN

Tumor adalah jaringan baru (neoplasma) yang timbul dalam tubuh akibat pengaruh berbagai faktor penyebab tumor yang menyebabkan jaringan setempat pada tingkat gen kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya. Tumor atau neoplasma dapat dibedakan menjadi tumor jinak dan tumor ganas atau kanker [1].

Kanker merupakan penyakit yang cukup banyak diderita masyarakat Indonesia. Pada dasarnya, kanker adalah penyakit akibat pertumbuhan tidak normal dari sel-sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker. Dalam perkembangannya, sel-sel kanker ini dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga dapat menyebabkan kematian [2] Menurut data dari WHO, sebesar 18,1 juta kasus baru selama tiga tahun terakhir. Kanker adalah pemicu kematian nomor dua di dunia, pada tahun 2018 satu dari enam kematian diakibatkan oleh penyakit kanker. Indonesia menduduki urutan ke delapan di Asia Tenggara dalam angka kejadian penyakit kanker yaitu 136,2 per 100.000 penduduk [3].

Gastro intestinal stromal tumor (GIST) merupakan jenis tumor mesenkimal paling sering ditemukan pada saluran pencernaan, yang umumnya berasal dari sel interstitial of Cajal, yakni sel pacemaker yang terletak di lapisan otot saluran cerna dan mengatur peristaltik. GIST dapat muncul disepanjang

saluran gastrointestinal, tetapi paling sering ditemukan di lambung (60–70%), diikuti oleh usus halus (20–30%), kolon dan rektum (5%), serta lokasi langka seperti esofagus atau peritoneum [4].

Tumor stroma gastrointestinal (GIST) merupakan tumor mesenkimal non-epitel yang paling sering ditemukan pada saluran cerna, mencakup sekitar 80% tumor mesenkimal gastrointestinal dan sekitar 5% dari seluruh sarkoma abdomen. Secara global, insiden GIST diperkirakan sekitar 10–15 kasus per juta penduduk per tahun atau sekitar 1,5 kasus per 100.000 penduduk. Angka kejadian bervariasi antar wilayah, dengan insiden terendah dilaporkan di Provinsi Shanxi, Tiongkok (4,3 kasus per juta penduduk per tahun) dan tertinggi di Hong Kong, Shanghai, Taiwan, serta Norwegia Utara (19–22 kasus per juta penduduk per tahun). Di Indonesia, RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta mencatat sebanyak 32 kasus GIST selama periode Maret–Mei 2022 [5].

Secara epidemiologi, GIST merupakan tumor yang relatif jarang dengan angka kejadian sekitar 1–1,5 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Penyakit ini paling sering ditemukan pada individu berusia 60–65 tahun dan dapat menimbulkan berbagai gejala klinis seperti nyeri abdomen, perdarahan saluran cerna, anemia, penurunan berat badan, atau bahkan tanpa gejala pada

stadium awal. Diagnosis dini sering kali sulit dilakukan karena manifestasi klinis yang tidak spesifik [6].

Sebagian besar kasus GIST memiliki mutasi aktivasi pada gen KIT atau PDGFRA yang menyebabkan aktivasi reseptor tirosin kinase secara konstitutif tanpa memerlukan ikatan ligan. Aktivasi tersebut memicu berbagai jalur transduksi sinyal yang mengendalikan proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel sehingga berkontribusi terhadap pembentukan dan perkembangan tumor. Sekitar 85% kasus GIST diketahui memiliki mutasi KIT atau PDGFRA yang menjadi dasar pengembangan terapi target pada penyakit ini [7].

Perkembangan penelitian molekuler menunjukkan bahwa sekitar 75–80% kasus GIST memiliki mutasi pada gen KIT, sedangkan 10–15% lainnya memiliki mutasi pada gen PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha). Mutasi tersebut menyebabkan aktivasi reseptor tirosin kinase secara terus-menerus sehingga memicu proliferasi sel yang tidak terkendali, menghambat apoptosis, dan meningkatkan kemampuan sel tumor untuk bertahan hidup [8].

Sunitinib merupakan salah satu terapi target penting dalam penatalaksanaan *Gastrointestinal Stromal Tumor* (GIST), terutama pada pasien yang telah mengalami resistensi atau intoleransi terhadap imatinib. Berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa sunitinib, sebagai inhibitor tirosin kinase multi-target yang bekerja pada KIT, PDGFRA, dan VEGFR, mampu memperlambat progresivitas tumor serta memperpanjang *progression-free survival* (PFS) pada pasien GIST stadium lanjut. Studi klinis modern juga menegaskan bahwa sunitinib tetap menjadi standar terapi lini kedua setelah kegagalan imatinib [9].

Sunitinib sebagai terapi lini kedua pada GIST setelah kegagalan imatinib memiliki profil efek samping yang cukup luas, baik hematologi maupun non-hematologi. Berdasarkan berbagai studi klinis dan tinjauan sistematis terbaru, efek samping yang paling sering dilaporkan meliputi kelelahan, mual, muntah, diare, penurunan nafsu makan, nyeri abdomen, serta stomatitis. Selain itu, efek dermatologis seperti *hand-foot syndrome*, ruam kulit, perubahan warna kulit dan rambut juga sering terjadi pada pasien yang menerima terapi ini. Efek samping hematologi juga cukup umum, termasuk anemia, leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia yang dapat meningkatkan risiko infeksi maupun perdarahan [10].

Salah satu pendekatan yang menarik untuk dikaji adalah pengembangan terapi nonfarmakologis berbasis bahan alam. *Benincasa hispida* merupakan tanaman yang memiliki potensi sebagai agen antikanker karena kandungan fitokimia seperti flavonoid, fenolik, alkaloid, dan terpenoid yang berperan dalam aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker [11].

Benincasa hispida merupakan tanaman dari famili *Cucurbitaceae* yang mengandung berbagai senyawa bioaktif, terutama flavonoid, fenolik, saponin, alkaloid, dan terpenoid yang memiliki aktivitas antioksidan serta berpotensi sebagai agen terapeutik. Secara tradisional, telah digunakan karena memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antihipertensi, dan hepatoprotektif. Bagian buahnya mengandung senyawa bioaktif yang berperan dalam menangkalkan radikal bebas, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen, serta menurunkan stres oksidatif yang berkaitan dengan berbagai penyakit degeneratif. Berbagai studi farmakologi menunjukkan bahwa ekstrak *B. hispida* juga

berpotensi sebagai agen antikanker melalui mekanisme inhibisi proliferasi sel kanker, induksi apoptosis, serta modulasi jalur sinyal sel yang berperan dalam pertumbuhan tumor, sehingga mendukung pengembangan obat berbasis bahan alam [12].

Pendekatan *in silico* adalah metode komputasi dalam pengembangan obat yang digunakan untuk memprediksi interaksi molekul, aktivitas biologis, serta sifat farmakokinetik dan toksisitas suatu senyawa sebelum dilakukan uji laboratorium. Metode ini meliputi teknik seperti *molecular docking*, *virtual screening*, *molecular dynamics*, dan prediksi ADMET untuk menyaring kandidat obat secara cepat dan efisien. Pendekatan ini banyak digunakan dalam penelitian senyawa alami untuk berbagai penyakit seperti kanker, diabetes, dan infeksi virus, karena mampu memprediksi afinitas ikatan ligan–reseptor serta sifat *drug-likeness*. Metode ini juga memungkinkan penyaringan ribuan senyawa sebelum tahap uji *in vitro* dan *in vivo* [13].

Molecular docking adalah salah satu metode komputasi dalam pendekatan *in silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dengan target biologis seperti protein atau reseptor. Metode ini bertujuan untuk menentukan orientasi ikatan yang paling stabil serta memperkirakan afinitas ikatan antara ligan dan protein, sehingga sangat penting dalam *proses computer-aided drug design* (CADD). Dalam prosesnya, melibatkan simulasi penempatan ligan pada sisi aktif protein untuk menghasilkan konformasi terbaik berdasarkan perhitungan energi ikatan dan skor afinitas [14].

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengkaji potensi senyawa *Isomultiflorenyl acetate* yang berasal dari *B. hispida* sebagai kandidat agen antikanker melalui interaksi terhadap enzim target 6JOK dengan menggunakan metode *molecular docking* serta analisis ADMET. Pendekatan ini bertujuan untuk mendukung pengembangan kandidat terapi antikanker berbasis bahan alam.

II. METODE

Penelitian ini menggunakan laptop ASUS VivoBook dengan model X1405ZA_A1405ZA dengan sistem operasi Windows 11 Home Single Language 64-bit, prosesor 12th Gen Intel® Core™ i3-1215U (6 cores, 8 logical processors), serta sistem berbasis x64-based PC dan dukungan koneksi internet. Perangkat lunak dan server web yang digunakan meliputi PyMOL, PyRx, Biovia Discovery Studio 2025, KnapSack, PASS, PubChem, Protein Data Bank (PDB), SwissADME, ChemDraw Ultra 7.0, PreADMET, dan Toxtree. Bahan penelitian berupa struktur 3D 6JOK, sunitinib, serta senyawa bioaktif dari *Benincasa hispida*.

Metodologi penelitian yang diterapkan dalam penelitian ini meliputi hal-hal berikut:

1. Persiapan senyawa bioaktif dilakukan dengan mengidentifikasi senyawa *Benincasa hispida* melalui database KnapSack.
2. Prediksi aktivitas senyawa dilakukan menggunakan PASS untuk mengetahui potensi aktivitas biologis.
3. Persiapan struktur reseptor dan ligan dilakukan dengan mengunduh struktur reseptor dari PDB dan ligan dari PubChem.
4. Uji kemiripan obat dilakukan menggunakan SwissADME berdasarkan parameter berat molekul, logP, refraktivitas molar, HBD, dan HBA.

5. Preparasi reseptor dan ligan dilakukan dengan menghilangkan molekul air serta residu yang tidak diperlukan pada *Biovia Discovery Studio*, sedangkan ligan diminimalkan energinya menggunakan PyMOL.
6. Validasi docking molekuler dilakukan menggunakan PyRx AutoDock melalui proses redocking ligan native, kemudian dianalisis berdasarkan binding affinity, jenis interaksi, jarak ikatan, dan residu asam amino.
7. Analisis dan visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan PyRx dan *Biovia Discovery Studio* dalam bentuk 2D dan 3D.
8. Analisis ADMET dilakukan menggunakan PreADMET dan Toxtree untuk mengevaluasi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, serta toksisitas senyawa berdasarkan parameter HIA, Caco-2, PPB, BBB, dan Ames Test.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Prediksi Senyawa Potensial

Benincasa hispida merupakan tanaman obat yang banyak digunakan di Asia, terutama di India, Cina, dan Asia Tenggara. Di Indonesia, dikenal juga sebagai labu putih dan dikonsumsi sebagai bahan pangan sekaligus obat tradisional untuk mendukung kesehatan dan terapi berbagai penyakit [15].

B. hispida terutama pada bagian buahnya mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan fenolik, termasuk asam fenolat serta senyawa antioksidan yang berperan dalam aktivitas farmakologisnya. Senyawa tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, serta antimikroba yang berkontribusi terhadap efek terapeutik tanaman ini. Berbagai studi juga melaporkan bahwa ekstrak *B. hispida* memiliki potensi dalam menurunkan stres oksidatif, meningkatkan respons imun, serta memberikan efek protektif terhadap berbagai penyakit degeneratif seperti kanker, gangguan metabolik, dan inflamasi kronis [11]. Berdasarkan hasil seleksi dari database KnapSack, diperoleh 4 senyawa, tetapi yang memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut hanya 3 senyawa.

Prediksi potensi senyawa dilakukan untuk mengetahui aktivitas biologis dan potensinya sebagai obat atau bahan alami berdasarkan nilai Pa (*Potential Activity*) dan Pi (*Potential Inactivity*) menggunakan Way2Drug PASS Online. Hasil analisis potensi berbagai senyawa dari *B. hispida* sebagai antikanker disajikan pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1, terlihat bahwa senyawa *Isomultiflorenyl acetate* memiliki nilai Pa (0,913) yang lebih tinggi dibandingkan Vitamin B (0,223) dan Trigonelline (0,227).

Nilai Pa > 0,7 menunjukkan bahwa suatu senyawa memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi berdasarkan hasil pengujian laboratorium serta memiliki kemiripan yang kuat dengan senyawa obat yang sudah dikenal dalam hal bioaktivitas. Untuk nilai Pa pada rentang 0,5–0,7, senyawa tersebut masih menunjukkan aktivitas biologis yang cukup tinggi pada uji laboratorium dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat baru dengan aktivitas yang serupa. Sedangkan nilai Pa < 0,5 mengindikasikan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang rendah pada pengujian in vitro serta peluang yang kecil untuk dikembangkan menjadi agen terapeutik [16].

Tabel 1. Nilai Pa dan Pi senyawa *Benincasa hispida*.

No	Nama Senyawa	Formula	Nilai Pa	Nilai Pi
1	Vitamin B	C ₆ H ₅ NO ₂	0,223	0,037
2	Trigonelline	C ₇ H ₇ NO ₂	0,227	0,017
3	Isomultiflorenyl acetate	C ₃₂ H ₅₂ O ₂	0,913	0,005

Uji druglikeness

Uji druglikeness adalah metode komputasional (*in silico*) yang digunakan untuk mengevaluasi kemungkinan suatu senyawa memiliki karakteristik yang sesuai untuk dikembangkan menjadi obat [16]. Hasil uji druglikeness menunjukkan bahwa 3 senyawa dari *Benincasa hispida* dievaluasi berdasarkan parameter fisikokimia yang berhubungan dengan bioavailabilitas oral. Penilaian dilakukan menggunakan kriteria *Lipinski's Rule of Five* yang meliputi berat molekul kurang dari 500 Da, nilai logP tidak lebih dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10. Selain itu, evaluasi juga mempertimbangkan parameter *Ghose Filter* berupa nilai refraktivitas molar yang berada pada rentang 40–130. Senyawa yang memenuhi parameter tersebut dianggap memiliki karakteristik yang mendukung absorpsi, permeabilitas, dan bioavailabilitas yang baik [17].

Berdasarkan Tabel 2, menunjukkan bahwa tidak ada senyawa dari *B. hispida* yang memenuhi seluruh parameter yang digunakan, yaitu massa molekul < 500 Da, nilai logP pada rentang -0,4 hingga 5, jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) < 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) < 10, dan nilai refraktivitas molar (MR) antara 40–130. [18]

Senyawa A1 memiliki massa molekul 123,11 Da, Log P 0,86, HBD 1, dan HBA 3 yang telah memenuhi kriteria, namun menunjukkan pelanggaran pada parameter MR sebesar 31,20 yang berada di bawah rentang yang dipersyaratkan. Senyawa A2 memiliki massa molekul 137,14 Da, HBD 0, dan HBA 2 yang memenuhi kriteria, tetapi tidak memenuhi parameter Log P dan MR karena nilai Log P sebesar -3,11 berada di bawah rentang dan nilai MR sebesar 35,05 berada di bawah batas minimum 40. Sementara itu, senyawa A3 memiliki massa molekul 468,75 Da, Log P 4,91, HBD 0, dan HBA 2 yang masih memenuhi kriteria *druglikeness*, namun menunjukkan pelanggaran pada nilai MR sebesar 144,6 yang melebihi batas maksimum 130. Nilai MR yang terlalu rendah maupun terlalu tinggi dapat memengaruhi polarizabilitas molekul, sedangkan nilai Log P yang terlalu rendah menunjukkan sifat molekul yang sangat hidrofilik sehingga berpotensi menurunkan permeabilitas membran biologis dan absorpsi obat [18].

Tabel 2. Uji druglikeness Senyawa *Benincasa hispida*.

No	Nama Senyawa	Massa (g/mol)	Log P	HBD	HBA	MR
1	A1	123.11	0.86	1	3	31.20
2	A2	137.14	-3.11	0	2	35.05
3	A3	468.75	4.91	0	2	144.6

Molekular Docking

Molecular docking adalah metode komputasi (*in silico*) yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil

(ligan) dengan makromolekul seperti protein (reseptor) dengan tujuan mengetahui orientasi ikatan terbaik serta afinitas ikatannya. Teknik ini banyak digunakan dalam penemuan dan pengembangan obat karena mampu membantu mengidentifikasi senyawa potensial sebelum dilakukan pengujian laboratorium [14].

Ligand dan reseptor yang telah disiapkan kemudian diuji melalui simulasi *docking molekuler* menggunakan perangkat lunak *Autodock*. Persiapan reseptor dilakukan dengan menghilangkan air, residu, dan ligand asli. Penghilangan molekul air dilakukan untuk memaksimalkan interaksi antara ligand uji dan reseptor. Interaksi antara ligand dan reseptor umumnya terjadi melalui pembentukan ikatan hidrogen. Oleh karena itu, penambahan hidrogen sangat penting untuk mengoptimalkan interaksi ini [19].

Parameter yang dianalisis dalam penelitian ini meliputi nilai *binding affinity*, *Root Mean Square Deviation (RMSD)*, jenis interaksi, residu asam amino yang terlibat, serta ikatan pada situs pengikatan. Nilai *binding affinity* menggambarkan kestabilan interaksi antara ligan dan reseptor, di mana nilai yang semakin negatif menunjukkan interaksi yang semakin kuat dan stabil. Adapun RMSD digunakan untuk mengevaluasi validitas metode docking, dengan kriteria bahwa metode dinyatakan valid apabila nilai RMSD < 2 Å, serta menunjukkan tingkat kesesuaian konformasi ligan sebelum dan sesudah proses validasi. [20].

Interaksi antara reseptor dan ligan akan menghasilkan informasi berupa jarak ikatan serta residu asam amino yang berperan dalam proses pengikatan. Oleh karena itu, dilakukan tahap visualisasi untuk mengidentifikasi dan menggambarkan interaksi yang terbentuk secara lebih jelas. Berdasarkan Tabel 3, dapat dilihat berbagai jenis interaksi antara ligan dengan asam amino pada reseptor. Interaksi tersebut meliputi ikatan hidrogen, ikatan *Van der Waals*, serta beberapa interaksi lainnya. Ikatan hidrogen memiliki kekuatan yang lebih besar dibandingkan ikatan *Van der Waals* karena memberikan kontribusi stabilitas yang lebih tinggi pada kompleks ligan–reseptor. Untuk mengetahui bentuk interaksi secara lebih spesifik, dilakukan analisis terhadap residu asam amino yang terlibat dalam pengikatan. Ligan alami B49 diketahui membentuk interaksi berupa ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada reseptor [21].

Berdasarkan hasil data *molecular docking* menunjukkan bahwa ligan alami B49 berinteraksi dengan beberapa residu asam amino pada sisi pengikatan protein. Ikatan Hidrogen Konvensional terbentuk dengan residu TRP586, GLU587, dan ARG585 yang berperan dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan – reseptor serta memperkuat afinitas pengikatan. Selain itu, terbentuk Ikatan Karbon-Hidrogen dengan SER972 yang turut berkontribusi terhadap kestabilan interaksi. Interaksi Halogen dengan GLY614 membantu memperkuat pengikatan ligan pada kantong aktif protein. B49 juga membentuk interaksi Pi – Pi berbentuk T dengan PHE588 yang berperan dalam menstabilkan posisi ligan melalui interaksi antara cincin aromatik. Sementara itu, interaksi hidrofobik berupa Alkil dengan LEU661 serta Pi-Alkil dengan LEU615 dan PHE969 berkontribusi dalam meningkatkan kestabilan kompleks melalui gaya hidrofobik. Keseluruhan interaksi tersebut menunjukkan bahwa B49 memiliki kemampuan pengikatan yang baik

terhadap reseptor sehingga berpotensi memberikan aktivitas biologis yang optimal.

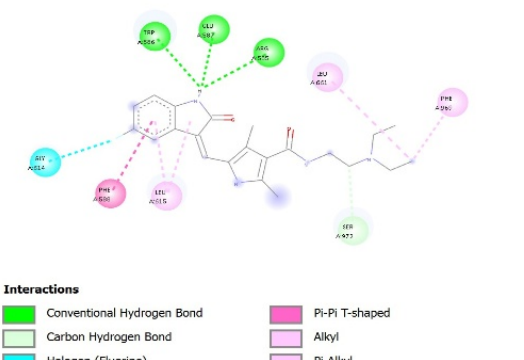
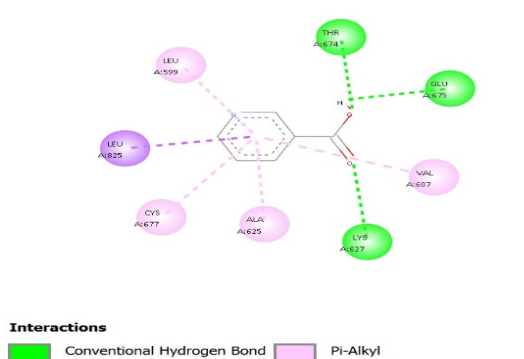
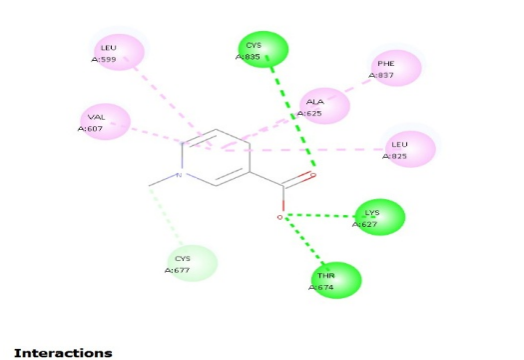
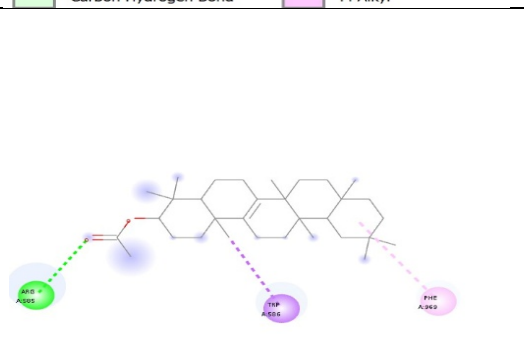
Senyawa A1 berinteraksi dengan beberapa residu asam amino pada sisi aktif protein. Interaksi Ikatan Hidrogen Konvensional terbentuk dengan residu THR674, GLU675, dan LYS627 yang berperan penting dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan – reseptor. Selain itu, terdapat interaksi Pi-Sigma dengan LEU825 yang membantu mempertahankan orientasi ligan di dalam kantong pengikatan. Interaksi hidrofobik berupa Pi-Alkil dengan residu LEU599, VAL607, ALA625, dan CYS677 juga berkontribusi terhadap kestabilan kompleks melalui gaya hidrofobik. Kombinasi interaksi hidrogen dan hidrofobik tersebut menunjukkan bahwa senyawa memiliki kemampuan berikatan yang baik dengan reseptor target, sehingga berpotensi mendukung aktivitas biologisnya.

Senyawa A2 berinteraksi dengan beberapa residu asam amino pada sisi aktif protein target. Interaksi Ikatan Hidrogen Konvensional terbentuk dengan residu CYS835, LYS627, dan THR674 yang berperan penting dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan–reseptor serta memperkuat afinitas pengikatan. Selain itu, terdapat interaksi Ikatan Karbon-Hidrogen dengan CYS677 yang turut mendukung kestabilan ikatan ligan pada kantong aktif protein. Interaksi Hidrofobik berupa Alkil dengan residu VAL607, LEU599, ALA625, dan LEU825, serta interaksi Pi-Alkil dengan PHE837. Secara keseluruhan, kombinasi interaksi hidrogen dan hidrofobik ini menunjukkan bahwa senyawa memiliki kemampuan pengikatan yang baik terhadap reseptor target, sehingga berpotensi memberikan aktivitas biologis yang optimal.

Senyawa A3 membentuk interaksi Ikatan Hidrogen Konvensional terbentuk dengan residu ARG585 yang berperan penting dalam meningkatkan stabilitas kompleks ligan–reseptor serta memperkuat afinitas pengikatan. Selain itu, terdapat interaksi Pi-Sigma dengan TRP586 yang membantu mempertahankan orientasi dan kestabilan ligan di dalam kantong pengikatan. Senyawa juga membentuk interaksi hidrofobik berupa Pi-Alkil dengan residu PHE969 yang berkontribusi terhadap stabilitas kompleks melalui interaksi nonpolar. Meskipun jumlah interaksinya lebih sedikit dibandingkan ligan lain, kombinasi interaksi hidrogen dan hidrofobik tersebut tetap menunjukkan kemampuan senyawa untuk berikatan dengan reseptor target dan berpotensi menghasilkan aktivitas biologis.

Melalui simulasi *molecular docking*, *Isomultiflorenyl acetate* terbukti mengungguli obat standar Sunitinib dengan nilai afinitas pengikatan (*binding affinity*) yang lebih kuat dan stabil, yaitu sebesar -8,7 kcal/mol. Kestabilan interaksi tersebut didukung oleh pembentukan ikatan Ikatan Hidrogen Konvensional dengan residu ARG585, interaksi Pi-Sigma dengan TRP586, serta interaksi hidrofobik Pi-Alkil dengan PHE969.

Tabel 3. Analisis dan visualisasi hasil molecular docking reseptor PDGFR dengan ligan uji dan ligan alami

No	Kode Senyawa	Binding Affinty	RSMD	Residu Asam Amino	Jenis Ikatan	Gambar
1	B49	-7.2	0	TRP 586	Ikatan Hidrogen Konvensiona l	
				GLU 587		
				ARG 585		
				SER 972	Ikatan Karbon-Hidrogen	
				GLY 614		
				PHE 588	Pi – Pi Berbentuk T	
				LEU 661	Alkil	
				LEU 615	Pi-Alkil	
PHE 969						
2	A1	-5.2	0	THR 674	Ikatan Hidrogen Konvensiona l	
				GLU 675		
				LYS 627		
				LEU 825	Pi-Sigma	
				LEU 599	Pi-Alkil	
				VAL 607		
				ALA 625		
				CYS 677		
3	A2	-5.7	0	CYS 835	Ikatan Hidrogen Konvensiona l	
				LYS 627		
				THR 674		
				CYS 677	Ikatan Karbon-Hidrogen	
				VAL 607		
				LEU 599		
				ALA 625		
				LEU 825		
4	A3	-8.7	0	ARG 585	Ikatan Hidrogen Konvensiona l	
				TRP 586		
				PHE 969	Pi-Alkyl	

Analisis ADMET

Analisis ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) merupakan pendekatan komputasi yang digunakan untuk memprediksi profil farmakokinetik dan keamanan suatu senyawa kandidat obat. Analisis ini bertujuan mengevaluasi kemampuan senyawa untuk diserap, didistribusikan ke jaringan target, dimetabolisme, diekskresikan dari tubuh, serta potensi toksisitasnya sebelum dilakukan pengujian eksperimental. Parameter absorpsi yang umum dianalisis meliputi *Human Intestinal Absorption* (HIA), permeabilitas *Caco-2*, dan interaksi dengan P-glycoprotein, sedangkan parameter distribusi meliputi *Blood-Brain Barrier* (BBB), permeabilitas sistem saraf pusat (CNS), dan volume distribusi. Analisis ADMET menjadi tahap penting dalam penemuan obat modern karena dapat membantu menyeleksi senyawa yang memiliki peluang keberhasilan lebih tinggi sebagai kandidat obat [22].

Model sel *Caco-2* digunakan untuk memperkirakan kemampuan suatu senyawa dalam menembus epitel usus dan diserap ke dalam sirkulasi tubuh setelah pemberian secara oral. Tabel 5, diperoleh nilai *Caco-2* untuk senyawa A1 sebesar 1,159, A2 sebesar 1,124, dan A3 sebesar 1,258. Nilai permeabilitas *Caco-2* diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu rendah (<4), sedang (4–70), dan tinggi (>70). Berdasarkan klasifikasi tersebut, ketiga senyawa, yaitu A1, A2, dan A3, memiliki nilai *Caco-2* kurang dari 4 sehingga termasuk dalam kategori permeabilitas rendah. Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga senyawa diprediksi memiliki kemampuan yang terbatas untuk menembus membran epitel usus, sehingga absorpsi secara oral kemungkinan berlangsung kurang optimal dibandingkan senyawa dengan permeabilitas sedang atau tinggi. Di antara ketiga senyawa tersebut, A3 memiliki nilai permeabilitas tertinggi (1,258), diikuti oleh A1 (1,159) dan A2 (1,124), namun seluruhnya tetap berada dalam rentang permeabilitas rendah.

Parameter HIA menunjukkan kemampuan suatu senyawa untuk diserap melalui saluran pencernaan manusia. Nilai HIA dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu rendah (0–20%), sedang (20–70%), dan tinggi (70–100%). Berdasarkan Tabel 5, seluruh senyawa uji A1–A3 memiliki nilai HIA berada pada rentang 73,176–100%, sehingga seluruh senyawa memiliki daya serap yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji yang diprediksi mampu diserap dengan baik melalui usus manusia sehingga berpotensi memiliki ketersediaan hayati yang baik setelah diberikan secara oral.

Nilai PPB digunakan untuk menggambarkan tingkat ikatan obat dengan protein plasma yang dapat memengaruhi distribusi, efektivitas, dan durasi kerja obat dalam tubuh. Senyawa dengan nilai PPB >90% dikategorikan memiliki ikatan yang kuat terhadap protein plasma, sedangkan senyawa dengan nilai PPB <90% memiliki ikatan yang lemah sehingga fraksi obat bebas dalam sirkulasi lebih besar dan dapat lebih mudah terdistribusi ke jaringan target. Tabel 5 menunjukkan senyawa A1 dan A2 termasuk dalam kelompok dengan ikatan lemah terhadap protein plasma karena memiliki nilai PPB masing-masing sebesar 4,7% dan 4,3%. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar molekul obat berada dalam bentuk bebas sehingga berpotensi terdistribusi lebih baik ke target kerjanya. Sementara itu, senyawa A3 memiliki nilai PPB sebesar 94,4% yang menunjukkan ikatan kuat terhadap protein plasma. Kondisi ini mengindikasikan bahwa sebagian besar senyawa A3 berada

dalam bentuk terikat, sehingga fraksi obat bebas yang tersedia untuk mencapai target biologis relatif lebih kecil dibandingkan A1 dan A2.

Parameter *Blood-Brain Barrier* (BBB) digunakan untuk memprediksi kemampuan suatu senyawa menembus penghalang darah-otak (*blood-brain barrier*). Nilai BBB dikategorikan menjadi tiga kelompok berdasarkan kemampuan penetrasinya, yaitu tinggi (>2), sedang (0,1–2), dan rendah (<0,1). Tabel 5 menunjukkan hasil prediksi, senyawa A1, A2, dan A3 masing-masing memiliki nilai BBB sebesar 0,37; 0,234; dan 0,604. Ketiga nilai tersebut berada pada rentang 0,1–2 sehingga termasuk dalam kategori permeabilitas BBB sedang. Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga senyawa diprediksi memiliki kemampuan yang cukup baik untuk menembus penghalang darah-otak.

Prediksi aktivitas *P-glycoprotein* (P-gp) merupakan parameter penting dalam analisis distribusi obat karena protein transporter ini berperan dalam memompa berbagai senyawa keluar dari sel. Berdasarkan pada tabel 5, senyawa A3 menunjukkan aktivitas sebagai inhibitor P-gp, sedangkan senyawa A1 dan A2 tidak menunjukkan aktivitas inhibitor P-gp. Hasil ini mengindikasikan bahwa hanya senyawa A3 yang berpotensi menghambat fungsi transporter P-gp.

Toksistas merupakan salah satu parameter penting dalam analisis *in silico* yang digunakan untuk menilai keamanan suatu senyawa kandidat obat setelah proses penambatan (binding) terhadap reseptor biologis. Toksistas mengacu pada potensi suatu senyawa untuk menimbulkan efek merugikan pada sistem biologis, sehingga meskipun suatu ligan memiliki afinitas ikatan yang baik, senyawa tersebut belum tentu layak dijadikan kandidat obat jika menunjukkan profil toksik yang tinggi. Pada penelitian ini, parameter toksistas yang dianalisis meliputi Kroes TTC, karsinogen, dan mutagen. Berdasarkan Tabel 5, seluruh senyawa uji A1 sampai A3 menunjukkan hasil aman berdasarkan prediksi Kroes TTC serta tidak menunjukkan potensi karsinogen maupun mutagen. Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki profil keamanan yang baik berdasarkan prediksi toksikologi dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat senyawa obat [23].

Tabel 5. Analisis ADMET

No	Kode Senyawa	Absorpsi		Distribusi		
		Caco 2	HIA	PPB (%)	BBB	Pgp Inhibition
1	A1	1.159	92.547	4.7	0.37	-
2	A2	1.124	96.44	4.3	0.234	-
3	A3	1.258	95.961	94.4	0.604	Inhibitor

Tabel 6. Analisis ADMET toksistas

No	Kode Senyawa	Toksistas		
		Kroes TTC	Karsinogen	Mutagen
1	A1	Aman	-	-
2	A2	Aman	-	-
3	A3	Aman	-	-

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi *in silico*, senyawa *Isomultiflorenyl acetate* dari *Benincasa hispida* menunjukkan potensi sebagai kandidat obat untuk *Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)*. Senyawa ini memiliki aktivitas biologis yang tinggi ($Pa = 0,913$), memenuhi kriteria *drug-likeness*, serta menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat terhadap protein target dibandingkan Sunitinib, dengan nilai *binding affinity* sebesar $-8,7$ kcal/mol. Selain itu, hasil analisis ADMET menunjukkan profil farmakokinetik dan keamanan yang baik, sehingga senyawa ini berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. U. Maharani, "GAMBARANPENDERITA TUMOR PAYUDARA BERDASARKAN USIA BIOLOGIS," *urnal Med. Utama*, vol. 03, no. 02, pp. 1851–1854, 2022.
- [2] Y. J. Akri, P. S. Farmasi, K. Wira, and H. Nusantara, "The Potential of Indonesian Medicinal Plants to Overcome Tumors and Cancer :," pp. 280–287, 2024.
- [3] A. A. Cempaka *et al.*, "HUBUNGAN USIA DAN TINGKAT PENDIDIKAN TERHADAP STADIUM PASIEN KANKER," *J. Penelit. Kesehat.*, vol. 2, no. 2, pp. 100–105, 2024.
- [4] Y. D. Prakoso, S. Subspecialty, S. Program, D. Division, and G. Mada, "Gastrointestinal Stromal Tumor (Gist) Gaster Lanjut dengan Infiltrasi Organ Sekitar dan Metastasis Hepar : Penatalaksanaan Bedah Radikal Multiorgan Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Infiltration of Surrounding Organs and Liver Metast," vol. 9, pp. 256–260, 2025.
- [5] L. M. A. Praditna *et al.*, "Jurnal Kedokteran Unram Tumor Stroma Gastrointestinal : dari Definisi hingga Prognosis – Literatur Review," vol. 14, no. 1, 2025.
- [6] I. Judson and R. L. Jones, "Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines," *Br. J. Cancer*, no. January, pp. 1–10, 2024, doi: 10.1038/s41416-024-02672-0.
- [7] J. Yan, X. He, C. Shen, Y. Zou, H. Chen, and Y. Tang, "Clinicopathological and mutational characteristics of primary double mutant gastrointestinal stromal tumor : a single center study with review of the literature," pp. 1–12, 2023.
- [8] S. Chen, F. Wu, J. Zhang, J. Zhu, X. Zhou, and X. Zhi, "ADRB2 Regulates the Proliferation and Metastasis of Gastrointestinal Stromal Tumor Cells by Enhancing the ETV1-c-KIT Signaling," vol. 2023, 2023, doi: 10.1155/2023/6413796.
- [9] M. C. Heinrich *et al.*, "Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA biomarker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial," *Nat. Med.*, vol. 30, no. 2, pp. 498–506, 2024, doi: 10.1038/s41591-023-02734-5.
- [10] D. van de Wal *et al.*, "Health-Related Quality of Life and Side Effects in Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: A Systematic Review of the Literature," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 7, Apr. 2022, doi: 10.3390/cancers14071832.
- [11] M. T. Islam *et al.*, "A Literature-Based Update on *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.: Traditional Uses, Nutraceutical, and Phytopharmacological Profiles.," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2021, p. 6349041, 2021, doi: 10.1155/2021/6349041.
- [12] F. A. Mubarakah, F. Zuhro, and Septiana, "Pharmacological Activities Of *Benincasa Hispida*," *J. Info Kesehat.*, vol. 11, no. 2, pp. 363–370, 2021.
- [13] O. H. Onyango, "In Silico Models for Anti-COVID-19 Drug Discovery: A Systematic Review.," *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.*, vol. 2023, p. 4562974, 2023, doi: 10.1155/2023/4562974.
- [14] P. C. Agu *et al.*, "Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, p. 13398, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40160-2.
- [15] M. Zhang, J. Lei, Y. Wang, J. Zhang, and D. Liu, "Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Benincasae Exocarpium*: A review.," *Chinese Herb. Med.*, vol. 15, no. 1, pp. 15–26, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.chmed.2022.10.001.
- [16] V. Venkatraman, "RESEARCH ARTICLE FP - ADMET: a compendium of fingerprint - based ADMET prediction models," *J. Cheminform.*, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1186/s13321-021-00557-5.
- [17] A. Caminero Gomes Soares, G. H. Marques Sousa, R. L. Calil, and G. H. Goulart Trossini, "Absorption matters: A closer look at popular oral bioavailability rules for drug approvals.," *Mol. Inform.*, vol. 42, no. 11, p. e202300115, Nov. 2023, doi: 10.1002/minf.202300115.
- [18] D. Studio, "MOLECULAR DOCKING , PHARMACOKINETIC , AND TOXICITY STUDIES OF *Momordica balsamina* AS BACE1," vol. 4, no. 2, pp. 54–66, 2025.
- [19] A. Nurfadillah, J. Bunga, N. Indah, D. Toba, and A. I. Asdar, "ANTITUBERCULOSIS POTENTIAL OF *Caesalpinia sappan* BIOACTIVE COMPOUNDS USING IN SILICO APPROACH," vol. 12, no. 1, pp. 1–10, 2026.
- [20] F. Naufa, R. Mutiah, Y. Yen, and A. Indrawijaya, "Studi in Silico Potensi Senyawa Katekin Teh Hijau (*Camellia sinensis*) sebagai Antivirus SARS CoV-2 terhadap Spike Glycoprotein (6LZG) dan Main Protease (5R7Y)," vol. 10, no. 1, pp. 584–596, 2022.
- [21] K. R. Aurelia, R. Prasiska, H. A. Nurdin, and R. F. Nuwarda, "No Title," vol. 9, no. 2, pp. 88–104, 2024, doi: 10.26874/kjif.v9i2.721.
- [22] K. Swanson *et al.*, "ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries," *Bioinformatics*, vol. 40, no. 7, p. btae416, Jul. 2024, doi: 10.1093/bioinformatics/btae416.
- [23] H. Tian, R. Ketkar, and P. Tao, "ADMETboost: A Web Server for Accurate ADMET Prediction," vol. 28, no. 12, pp. 1–11, 2023, doi: 10.1007/s00894-022-05373-8.ADMETboost.