

Uji Aktivitas Antiinflamasi Senyawa Turunan Asetogenin pada Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Reseptor Siklooksigenase-2 (COX-2) secara *In Silico*

Siti Ainunn Rohaniah*, Dina Mulyanti, Taufik Muhammad Fakhri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*sitiainunrohaniah@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

Abstract. Inflammation occurs naturally in the body as a response to foreign molecules. The inflammatory process occurs due to the release of inflammatory mediators catalyzed by enzymes, one of which is the COX-2 enzyme. Although it is a response from the body, if left unchecked, inflammation can cause unwanted effects. The use of steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which often cause side effects is the reason for using natural ingredients as an alternative treatment. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) have been used empirically as medicinal plants because of their properties, one of which is as an anti-inflammatory with a mechanism of action that inhibits the COX-2 enzyme. Acetogenin is an active compound contained in soursop leaves with various compound derivatives. The purpose of this study is to determine the activity of 9 acetogenin derivative compounds to inhibit COX-2 enzyme using molecular docking method *in silico*. The *in silico* assay is a computational assay that interacts the test compound with the target receptor with the results in the form of bond free energy values (ΔG) and inhibition constants (K_i). The results showed that the compound annomuricin C has the closest binding free energy value to the natural ligand of -5.71 kcal/mol with an inhibition constant of 64.92 μM .

Keywords: Soursop leaves (*Annona muricata* L.), anti-inflammatory, acetogenin-derived compounds, *in silico*.

Abstrak. Inflamasi terjadi secara alami dalam tubuh sebagai respon terhadap molekul asing. Proses inflamasi terjadi karena adanya pelepasan mediator inflamasi yang dikatalisasi oleh enzim salah satunya adalah enzim COX-2. Meskipun merupakan respon dari tubuh, jika dibiarkan inflamasi dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Penggunaan obat antiinflamasi steroid dan non-steroid (AINS) yang seringkali menimbulkan efek samping menjadi alasan penggunaan bahan alam sebagai alternatif pengobatan. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) telah digunakan secara empiris sebagai tanaman obat karena khasiatnya yang dihasilkan, salah satu diantaranya adalah sebagai antiinflamasi dengan mekanisme kerja menghambat enzim COX-2. Asetogenin merupakan senyawa aktif yang terkandung pada daun sirsak dengan berbagai turunan senyawa. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas terhadap 9 senyawa turunan asetogenin untuk menghambat enzim COX-2 dengan menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico*. Uji *in silico* merupakan pengujian secara komputasi yaitu menginteraksikan senyawa uji dengan reseptor target dengan hasil berupa nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i). Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa annomuricin C memiliki nilai energi bebas ikatan yang paling besar yaitu sebesar -5,71 kcal/mol dengan konstanta inhibisi sebesar 64,92 μM .

Kata Kunci: Daun sirsak (*Annona muricata* L.), antiinflamasi, senyawa turunan asetogenin, *in silico*

A. Pendahuluan

Inflamasi merupakan respon tubuh pertama untuk melemahkan atau merusak molekul asing di dalam tubuh seperti bakteri, virus, senyawa patogen, bahan kimia, atau trauma fisik (1). Proses inflamasi diawali dengan sel tubuh mengalami kerusakan kemudian tubuh akan melepaskan zat kimia berupa mediator-mediator seperti prostaglandin, bradikinin, histamin, sitokin, dan oksidan biologis (2,3).

Salah satu enzim yang aktif sebagai pengkatalis mediator nyeri adalah enzim siklooksigenase (COX). COX-1 merupakan enzim yang berperan dalam proses pembentukan prostaglandin untuk menjaga saluran cerna, trombosit dan ginjal, sedangkan COX-2 merupakan enzim yang bekerja untuk pembentukan prostaglandin pada sel yang bekerja selama proses inflamasi (4).

Meskipun inflamasi merupakan proses yang terjadi secara alamiah dalam tubuh, namun jika dibiarkan dan terjadi secara berlebihan dapat menimbulkan efek yang kurang baik terhadap tubuh sehingga perlu dilakukan pengobatan dengan cara mengurangi terjadinya inflamasi (5). Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi terjadinya inflamasi dalam tubuh adalah dengan menghambat COX-2, sehingga pembentukan prostaglandin sebagai mediator inflamasi berkurang atau bahkan tidak terjadi (6).

Obat yang umum digunakan sebagai pengobatan antiinflamasi diklasifikasikan atas 2 kategori, yaitu antiinflamasi steroid dan antiinflamasi nonsteroid. Akan tetapi, kedua golongan obat tersebut dapat menimbulkan berbagai efek samping yaitu tukak peptik, penurunan imunitas terhadap infeksi, serta osteoporosis pada golongan antiinflamasi steroid dan mengakibatkan gangguan ginjal, anemia, serta tukak lambung pada golongan antiinflamasi nonsteroid. Hal tersebut menjadi salah satu alasan penggunaan bahan alam sebagai alternatif pengobatan (7).

Penggunaan bahan alam dalam pengobatan saat ini menjadi salah satu fenomena yang terjadi akibat dari peningkatan kebutuhan masyarakat untuk mengobati penyakit dengan bahan alam. Selain mudah untuk didapatkan, obat yang berasal dari bahan alam memiliki harga yang terjangkau serta mudah untuk dikonsumsi (8).

Salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan untuk obat adalah daun sirsak yang secara empiris telah digunakan sebagai obat karena berbagai efek terapi salah satu diantaranya adalah sebagai antiinflamasi (9). Hasil penelitian Soekaryo *et al.*, (2016) menunjukkan bahwa ekstrak etanol dan air daun sirsak menunjukkan aktivitas inhibisi enzim COX-2 dengan kekuatan hambat sebesar 115,93 ppm untuk ekstrak etanol dan 312,82 ppm untuk ekstrak air. Senyawa aktif pada daun sirsak yang diketahui berperan dalam inhibisi enzim COX-2 adalah senyawa turunan asetogenin yang diduga adalah senyawa gigantetrocin A (10). Akan tetapi, terdapat berbagai turunan senyawa asetogenin lainnya yang terkandung pada daun sirsak seperti *annocatalin*, *annohexocin*, *corossolin*, *annomuricin A*, *annomuricin C*, *annomuricin E*, *muricatetrocin A*, dan *solamin* (11).

Berdasarkan uraian di atas maka dapat ditarik suatu rumusan masalah yaitu untuk membuktikan apakah seluruh senyawa turunan asetogenin pada daun sirsak (*Annona muricata* L.) dapat memiliki aktivitas antiinflamasi sebagai penghambat enzim COX-2. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antiinflamasi daun sirsak secara *in silico* dengan mempelajari interaksi 9 senyawa turunan asetogenin terhadap reseptor COX-2.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan metode molecular docking terhadap senyawa turunan asetogenin meliputi senyawa *annocatalin*, *annohexocin*,

annomuricin A, *annomuricin C*, *annomuricin E*, *corossoline*, *gigantetrocin A*, *muricatetrocin A*, dan *solamin* dengan reseptor COX-2. Senyawa yang diuji dilakukan pengunduhan melalui laman *PubChem* dalam bentuk 2D kemudian dipreparasi menjadi bentuk 3D menggunakan *software Chem3D*. Kemudian senyawa turunan asetogenin dilakukan Optimasi Geometri *GaussView 5.0.8* dan *Gaussian 09* metode DFT basis set 3-21G.

Reseptor COX-2 dilakukan pengunduhan melalui laman *Protein Data Bank* dengan kode PDB 5KIR. Kemudian dilakukan preparasi meliputi pemisahan dengan molekul air, ligan alami (rofecoxib), dan pengkompleks lain, dan selanjutnya dilakukan penambahan atom hidrogen.

Metode uji untuk *docking* reseptor dilakukan validasi menggunakan *Autodock Tools* dengan melakukan *redocking* antara ligan alami dan reseptor uji. Selanjutnya dilakukan *docking* antara senyawa uji turunan asetogenin terhadap reseptor uji menggunakan *Autodock Tools*. Hasil *docking* dapat diinterpretasikan menggunakan *Biovia discovery Studio Visualizer 2021*.

Seluruh senyawa uji turunan asetogenin kemudian dilakukan prediksi toksisitas dengan menggunakan laman *Protox-II* untuk melihat keamanan dan kelas toksik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Data Aktivitas Biologi

Parameter pertama yang ditentukan adalah nilai prediksi aktivitas biologi dari senyawa dengan hasil berupa nilai *Probability to be active* (Pa) dan nilai *Probability to inactive* (Pi). Senyawa dikatakan memenuhi syarat jika nilai Pa lebih besar dibanding dengan nilai Pi ($Pa > Pi$) yang memiliki arti bahwa senyawa dianggap memiliki kemungkinan untuk aktif menghasilkan aktivitas biologi. Berikut merupakan data aktivitas biologi senyawa turunan asetogenin sebagai antiinflamasi pada **tabel 1**.

Tabel 1. Data aktifitas biologi senyawa turunan asetogenin

Nama Senyawa	Pa	Pi	Aktivitas
<i>Annocatalin</i>	0,298	0,072	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Annohexocin</i>	0,338	0,046	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Annomuricin A</i>	0,358	0,037	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Annomuricin C</i>	0,358	0,037	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Annomuricin C</i>	0,358	0,037	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Corossolin</i>	0,358	0,037	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Gigantetrocin A</i>	0,298	0,072	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Muricatetrocin A</i>	0,298	0,072	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>
<i>Solamin</i>	0,328	0,052	<i>Antiinflammatory,intestinal</i>

Berdasarkan data yang diperoleh pada tabel diatas, secara keseluruhan senyawa uji turunan asetogenin memiliki nilai Pa (*Probability to be active*) yang lebih besar dibanding dengan nilai Pi (*Probability to inactive*) pada aktivitas biologi antiinflamasi, intestinal. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa turunan asetogenin dapat dinyatakan memiliki kemungkinan aktif sebagai kandidat obat antiinflamasi.

Data Fisikokimia

Senyawa uji turunan asetogenin kemudian ditentukan parameter fisikokimianya yang meliputi nilai bobot molekul (BM), nilai koefisien partisi (log P), nilai refraksi molar (CMR), jumlah hidrogen donor, jumlah hidrogen reseptor, dan kekuatan penyerapan gastrointestinal (*GI absorption*). Beberapa parameter fisikokimia dianggap baik jika

dapat memenuhi aturan *lipinski* yaitu bobot molekul dianggap baik jika nilainya tidak lebih dari 500 Da (g/mol), nilai log P kurang dari 5, nilai refraksi molar berada pada rentang 40-130, jumlah hidrogen donor tidak lebih dari sama dengan 5, serta jumlah hidrogen reseptor tidak lebih dari sama dengan 10 (12).

Tabel 2 Data parameter fisikokimia senyawa turunan asetogenin

Nama Senyawa	BM (g/mol)	Log P	CMR	H- Donor	H- Reseptor	GI Absorption
<i>Annocatalin</i>	596,88	7,06	168,19	4	7	Low
<i>Annohexocin</i>	628,88	5,00	170,97	6	9	Low
<i>Annomuricin A</i>	612,88	6,03	169,58	5	8	Low
<i>Annomuricin C</i>	612,88	6,03	169,58	5	8	Low
<i>Annomuricin E</i>	612,88	6,03	169,58	5	8	Low
<i>Corossolin</i>	580,88	8,09	166,80	3	6	Low
<i>Gigantetrocin A</i>	596,88	7,06	168,19	4	7	Low
<i>Muricatetrocin A</i>	596,88	7,06	168,19	4	7	Low
<i>Solamin</i>	564,88	9,12	165,41	2	5	Low

Berdasarkan tabel diatas, senyawa yang diujikan pada penelitian ini dianggap tidak memenuhi ketiga syarat parameter tersebut diatas, akan tetapi untuk kedua parameter lainnya, yaitu nilai hidrogen donor dan hidrogen reseptor, senyawa turunan asetogenin diketahui memenuhi syarat. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa senyawa turunan asetogenin masih memiliki kemungkinan untuk menjadi kandidat obat antiinflamasi, meskipun kemampuannya untuk diserap oleh tubuh hanya dalam jumlah yang kecil (13).

Preparasi Senyawa Uji

Preparasi dilakukan dengan membuka *file* bentuk 2D pada *software Chem3D* yang kemudian akan secara otomatis berubah menjadi bentuk 3D. Selanjutnya *file* di simpan dalam bentuk (.pdb) dan siap untuk dilakukan optimasi geometri.

Optimasi Geometri

Optimasi geometri dilakukan untuk menentukan konformasi yang paling stabil dari senyawa uji. Konformasi paling stabil ditunjukkan dengan nilai energi total dan nilai selisih HOMO-LUMO yang paling rendah, semakin rendah nilai yang dihasilkan semakin stabil suatu struktur suatu senyawa (13).

Tabel 3 Hasil optimasi geometri

Nama Senyawa	Energi total	HOMO-LUMO
<i>Annocatalin</i>	-1888,38348	0,17869
<i>Annohexocin</i>	-2033,81118	0,14392
<i>Annomuricin A</i>	-1963,29345	0,16442
<i>Annomuricin C</i>	-1963,28356	0,17459
<i>Annomuricin E</i>	-1963,28133	0,17050
<i>Corossolin</i>	-1813,70397	0,17682
<i>Gigantetrocin A</i>	-1888,49274	0,19015
<i>Muricatetrocin A</i>	-1888,50242	0,17201
<i>Solamin</i>	-1738,89072	0,17892

Berdasarkan data yang diperoleh pada **tabel 3**, seluruh senyawa turunan asetogenin memiliki konformasi struktur yang stabil. Hal tersebut ditunjukkan oleh seluruh senyawa yang masing-masing memiliki nilai energi total dan nilai selisih

HOMO-LUMO yang sangat rendah.

Preparasi Reseptor Uji

Reseptor uji dipreparasi dengan cara melakukan pemisahan reseptor dengan berbagai molekul yang terikat yaitu ligan alami (rofecoxib) dan molekul air, serta dilakukan penambahan atom hidrogen. Pemisahan ligan alami dan penghapusan molekul air pada reseptor bertujuan untuk mencegah terjadinya penghambatan pada proses *docking*, sedangkan penambahan molekul hidrogen bertujuan untuk membuat suasana *docking* mirip dengan pH tubuh (14).

Validasi Docking

Proses validasi ditujukan untuk reseptor uji dan ligan alami (rofecoxib) yang sudah dipisahkan. Prosedur ini dilakukan menggunakan perangkat lunak *AutodockTools* yaitu melakukan *docking* kembali antara reseptor uji dan ligan alami yang dipisahkan untuk melihat kesesuaian nilai RMSD atau nilai simpangan. Metode ini dianggap valid jika nilai RMSD yang dihasilkan ≤ 2 (15). Pada penelitian ini, nilai RMSD yang dihasilkan ≤ 2 , sehingga metode ini dipastikan valid untuk dilakukannya proses *docking*.

Simulasi Docking

Proses *docking* ini bertujuan untuk melihat energi bebas ikatan (ΔG) yang diperlukan suatu senyawa untuk berikatan dengan reseptor serta untuk melihat nilai konstanta inhibisi (K_i) suatu senyawa dalam menghambat enzim COX-2. Suatu senyawa dikatakan kuat ikatannya dengan reseptor jika memiliki nilai energi bebas ikatan yang rendah dan dianggap kurang kuat ikatannya jika memiliki nilai energi bebas ikatan yang tinggi. Untuk nilai konstanta inhibisi ditunjukkan dengan semakin rendah nilai konstanta inhibisi maka semakin besar kemampuan untuk menghambat (16).

Tabel 5 Hasil simulasi *docking*

Nama Senyawa	Energi Bebas Ikatan (kcal/mol) (ΔG)	Konstanta Inhibisi (uM) (K_i)
<i>Annocatalin</i>	-4,21	823,40
<i>Annohexocin</i>	-2,50	14,61
<i>Annomuricin A</i>	-3,00	6,29
<i>Annomuricin C</i>	-5,71	64,92
<i>Annomuricin E</i>	-2,10	28,91
<i>Corossolin</i>	-3,73	1,85
<i>Gigantetrocin A</i>	-5,04	201,02
<i>Muricatetrocin A</i>	-2,39	17,84
<i>Solamin</i>	-3,44	3,03

Berdasarkan data pada **tabel 5** diatas senyawa turunan asetogenin menghasilkan nilai energi bebas ikatan (ΔG) yang baik karena meghasilkan nilai yang sangat rendah <0 dan nilai kontanta inhibisi (K_i) dengan nilai yang rendah. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh senyawa turunan asetogenin memiliki kemampuan sebagai antiinflamasi yaitu menjadi inihibitor COX-2 dengan senyawa yang paling baik yaitu senyawa ***annomuricin C***. Hal ini ditunjukkan oleh nilai energi bebas ikatan yang paling tinggi dan dianggap paling mendekati nilai energi bebas ligan alami.

Visualisasi Hasil

Hasil *docking* divisualisasikan dengan menggunakan *Biovia Dscovery Studio 2021* untuk melihat jumlah residu asam amino yang terbentuk dari senyawa uji terhadap reseptor. Berikut merupakan visualisasi hasil *docking* tertera pada **Tabel 6**.

Tabel 6 Visualisasi hasil *docking* senyawa turunan *acetogenin*

Senyawa	Jumlah residu	Jumlah kemiripan	Asam Amino
Ligan Asli	11	-	Ala527; Arg513; Gly526; His90; Ile517; Leu352; Met522; Phe518; Ser530; Val349; Val523;
<i>Annocatalin</i>	10	0	Glu524; His122; Leu123; Leu472; Lys83; Lys468; Met471; Phe64; Phe470; Val89
<i>Annohexocin</i>	8	1	Asp515; Gly354; His90 ; His95; His351; Ile564; Ser58
<i>Annomuricin A</i>	9	2	Asn350; Asp515; Gln192; His90 ; His95; His356; Phe580; Pro514; Ser581
<i>Annomuricin C</i>	13	5	Ala516; Arg513 ; Gln192; Gly354; His90 ; His95; His356; Ile517; Leu352 ; Tyr94; Tyr355; Val116; Val523
<i>Annomuricin E</i>	8	1	His90 ; His95; His356; Lys97; Phe96; Pro191; Pro514; Thr94
<i>Corossolin</i>	8	0	Gly354; His95; His351; His356; Lys97; Phe96; Pro514; Thr94
<i>Gigantetrocin A</i>	7	0	Asn43; Leu83; Lys79; Lys83; Lys486; Met471; Pro84
<i>Muricatetrocin A</i>	5	0	His351; His356; Gly354; Phe580; Tyr355
<i>Solamin</i>	7	1	Gly354; His90 ; His95; His351; His356; Pro514; Tyr91

Berdasarkan hasil pada tabel diatas, residu asam amino terbanyak dihasilkan oleh senyawa *annomuricin C* yaitu sebanyak 13 residu dengan kemiripan dengan ligan asli sebanyak 5 ikatan. Kemudian residu asam amino terbanyak diikuti oleh senyawa *annocatalin* dengan jumlah residu sebanyak 10, namun tidak terdapat kemiripan ikatan antara senyawa dengan ligan. Adanya perbedaan pada jumlah dan kemiripan ikatan berkaitan dengan nilai konstanta inhibisi yang dihasilkan. Semakin banyak jumlah kemiripan ikatan maka akan menghasilkan konstanta inhibisi yang baik.

Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Senyawa yang ingin dikembangkan menjadi sediaan obat perlu melakukan beberapa pengujian. Syarat suatu obat yang berasal dari bahan alam harus terbukti aman, memiliki khasiat, dan bermutu. Maka untuk memastikan keamanan dari suatu senyawa calon kandidat obat dapat dilakukan prediksi toksisitas dengan menggunakan laman *Protox-II* dengan hasil berupa nilai LD₅₀, kelas toksik, serta klasifikasi organ yang menjadi target toksisitas senyawa nilai LD₅₀, kelas toksik, serta klasifikasi organ yang menjadi target toksisitas senyawa. Berikut merupakan data hasil prediksi toksisitas senyawa turunan asetogenin tertera pada **tabel 7**.

Tabel 7 Data prediksi toksisitas senyawa uji

Nama Senyawa	Ld50 (mg/kg)	Kelas toksik	Toksisitas		
			Karsinogenik	Mutagenik	Hepatotoksik
<i>Annocatalin</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Annohexocin</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Annomuricin A</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Annomuricin C</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Annomuricin E</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Corossolin</i>	5000	5	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Gigantetrocin A</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif

Nama Senyawa	Ld50 (mg/kg)	Kelas toksik	Toksitas		
			Karsinogenik	Mutagenik	Hepatotoksik
<i>Muricatetrocin A</i>	400	4	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif
<i>Solamin</i>	5000	5	Tidak aktif	Tidak aktif	Tidak aktif

Berdasarkan data pada **tabel 7**, prediksi toksisitas yang dihasilkan, semua senyawa turunan asetogenin dinyatakan aman karena memiliki nilai LD₅₀ yang berada pada rentang kelas toksik IV dan kelas toksik V [17]. Seluruh senyawa turunan *acsetogenin* juga tidak menimbulkan efek toksik baik itu karsinogenik, mutagenik, maupun hepatotoksik, sehingga seluruh senyawa uji dapat dinyatakan aman.

D. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa :

1. Senyawa turunan asetogenin pada daun sirsak memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, dari hasil penelitian ini senyawa *annomuricin C* memiliki nilai energi bebas ikatan yang paling besar yaitu sebesar -5,71 kcal/mol dengan konstanta inhibisi sebesar 64,92 uM.
2. Senyawa *annomuricin C* menghasilkan residu asam amino dan kemiripan terbanyak saat berikatan dengan reseptor uji, mendekati ligan alami yang menjadikan nilai hambat lebih baik dibandingkan dengan senyawa lainnya. Untuk senyawa *annocatalin* menunjukkan hasil banyaknya residu asam amino yang terbentuk, akan tetapi tidak memiliki kemiripan ikatan dengan ikatan antara ligan alami dan reseptor, sehingga daya hambat yang dihasilkan rendah.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Abdul Kudus, M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung, Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung, Ibu Dr. apt. Dina Mulyanti, M.Si. selaku dosen pembimbing utama, dan Bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm. selaku pembimbing serta. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada orangtua penulis, keluarga, sahabat, serta semua pihak yang telah membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Negishi, Y., Shima, Y., Kato, M., Ichikawa, T., Ino, H., Horii, Y., Suzuki, S., & Morita, R. Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity. *Journal of Reproductive Immunology*, 154; 2022.
- [2] Putri, A. B. A. Efek Anti Inflamasi Enzim Bromelin Nanas terhadap Osteoarthritis. *Jurnal Kesehatan*, VIII(3), 489–500; 2017.
- [3] Sudirman, R. S., Usmar, Rahim, A., & Bahar, M. A. Aktivitas Anti-inflamasi Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluchea indica* L.) pada Model Inflamasi Terinduksi CFA (Complete Freund's Adjuvant). *Galenika Journal of Pharmacy*, 3(2), 191–198; 2017
- [4] Husna, H. I., & Dipahayu, D. Pengaruh Pengetahuan Masyarakat Terhadap Rasionalitas Penggunaan Analgesik Oral Non Steroid Anti-Inflammatory Drug Golongan Non Selective COX-1 dan COX-2 Secara Swamedikasi. *Journal of Pharmacy and Science*, 2(2); 20017.
- [5] Nuryanto, K. M., Paramita, S., Iskandar, A., Ismail, S., & Ruslim, K. A. Aktivitas

- Anti-Inflamasi In Vitro Ekstrak Etanol Daun *Vernonia amygdalina* Delile Dengan Pengujia Stabilisasi Membran. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(8); 2018.
- [6] Khotimah, S. N., & Muhtadi, A. Review Artikel : Beberapa Tumbuhan Yang Mengandung Senyawa Aktif Antiinflamasi. *Farmaka Suplemen*, XIV(2), 28–38; 2016.
- [7] Ramadhani, N., & Sumiwi, S. A. Farmaka Artikel Review Aktivitas Antiinflamasi Berbagai Tanaman Diduga Berasal Dari Flavonoid. *Farmaka*, XIV(2), 111–112; 2016.
- [8] Alsarayreh, A. Z., Oran, S. A., Shakhanbeh, J. M., Khleifat, K. M., al Qaisi, Y. T., Alfarrayeh, I. I., & Alkaramseh, A. M. Efficacy of methanolic extracts of some medicinal plants on wound healing in diabetic rats. *Heliyon*, 8(8); 2022.
- [9] Gavamukulya, Y., Wamunyokoli, F., & El-Shemy, H. A. *Annona muricata*: Is the natural therapy to most disease conditions including cancer growing in our backyard? A systematic review of its research history and future prospects. In *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (Vol. 10, Issue 9, pp. 835–848). Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2017.
- [10] Soekaryo, E., Setyahadi, S., & Simanjuntak, P. Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Inflamasi Penghambat Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) Secara In Vitro. *Jurnal Para Pemikir*, VI(2); 2017.
- [11] Coria-Téllez, A. V., Montalvo-Gonzalez, E., Yahia, E. M., & Obledo-Vázquez, E. N. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. In *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 11, Issue 5, pp. 662–691). Elsevier B.V; 2018.
- [12] Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. *Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipooksigenase*; 2014.
- [13] Iheagwam, F. N., & Rotimi, S. O. Computer-Aided Analysis of Multiple SARS-CoV-2 Therapeutic Targets: Identification of Potent Molecules from African Medicinal Plants. *Scientifica*; 2020
- [14] Rena, S. R., Nurhidayah, N., & Rustan, R. Analisis Molecular Docking Senyawa *Garcinia Mangostana* L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88; 2022.
- [15] Putri, K. Y. K., & Laksmiani, N. P. L. Potensi Galangin Pada Rimpang Lengkuas sebagai Anti-Photoaging dengan Metode Molecular Docking (Vol. 1, Issue 1); 2022.
- [16] Herawati, D., Dwiputri, F., & Fakhri, T. M. *Pharmacy Uji In Silico Aktivitas Senyawa Betanin dan Turunannya Terhadap Aldose Reduktase Dalam Pencegahan Komplikasi Diabetes*; 2022.
- [17] Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (*Zingiber Officinale*) dan (*Cymbopogon citratus*) Sebagai Ligan Aktif Reseptor. *Jurnal Farmasi Higea*, 14(1), 79; 2022.