



e-ISSN : 2621-4660, p-ISSN : 1979-004X

Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada

Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi

Home page : https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/index



Potensi Senyawa Anti Inflamasi Dari Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Pada Enzim Cox-2 Secara *In Silico*

Potential Of Anti-Inflammatory Compounds From Soursop Leaves (Annona muricata L.) On Cox-2 Enzyme: In Silico

Syaiful Prayogi^{1*}, Teguh Hary Kartono², Luthfi Hidayat Maulana³, Miftahul Saldi⁴, Yulita Amelia⁵

Progam Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan Km 3 Paguyangan Brebes, Jawa Tengah 52276, Indonesia

*e-mail korespondensi: syaifulprayogimfarm@gmail.com

ABSTRAK

Inflamasi masih menjadi penyumbang kematian di dunia terutama di wilayah tropis (termasuk Indonesia). Penggunaan obat antiinflamasi non steroid (ANS) banyak menimbulkan efek samping bahkan toksik. Upaya penemuan obat yang rendah efek toksik memerlukan tahapan yang panjang dan biaya yang besar. Upaya ini dapat dipercepat dengan pendekatan komputasi pada tahap awal pengembangan obat melalui teknik CADD dengan meminimalkan resiko kegagalan pada tahap selanjutnya. Protein yang berperan dalam penunda inflamasi adalah enzim *cyclooxygenase* (COX). Penghambatan COX-2 jauh lebih rendah efek sampingnya dibandingkan penghambatan COX-1. COX-2 diinduksi oleh rangsangan inflamasi terekspresi pada sel sinovial, leukosit, fibroblas dan makrofag, oleh karena itu menjadi salah satu protein target pada inflamasi. Senyawa bahan alam golongan fenolik, flavonoid, dan alkaloid dilaporkan memiliki potensi sebagai antiinflamasi. Daun sirsak diketahui kaya akan kandungan flavonoid. Khasiat empiris dari daun sirsak (*Annona muricata* L.) telah dikenal oleh masyarakat Indonesia dalam pengobatan rematik atau rheumatoid arthritis, anti inflamasi, antipiretik, dan analgetik. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan pendekatan penambatan molekul menggunakan perangkat lunak *iGemDock v2.1*. Ikatan antara ligan-target (enzim COX) dievaluasi menggunakan *Discovery Studio Visualizer*. Hasil penelitian menunjukkan semua senyawa uji menghambat COX-2, senyawa isohamnetin 3 robinobioside paling berpotensi menjadi penghambat selektif COX-2 jika dibandingkan dengan senyawa uji lainnya serta dengan obat pembanding (ibuprofen).

Kata Kunci: *Annona muricata*, COX-2, flavonoid, inflamasi, *molecular docking*

ABSTRACT

*Inflammation is still a major cause of death in the world, especially in tropical regions (including Indonesia). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has many side effects and is even toxic. Efforts to find drugs with low toxic effects require long stages and high costs. This effort can be accelerated with a computational approach in the early stages of drug development through the CADD technique by minimizing the risk of failure in later stages. The protein that plays a role in delaying inflammation is the cyclooxygenase (COX) enzyme. Inhibition of COX-2 has much lower side effects than inhibition of COX-1. COX-2 is induced by inflammatory stimuli expressed in synovial cells, leukocytes, fibroblasts, and macrophages, therefore becoming one of the target proteins in inflammation. Natural compounds of the phenolic, flavonoid, and alkaloid groups have been reported to have potential as anti-inflammatories. Soursop leaves are known to be rich in flavonoids. The empirical efficacy of soursop leaves (*Annona muricata* L.) has been known by the Indonesian people in the treatment of rheumatism or rheumatoid arthritis, anti-inflammatory, antipyretic, and*

analgesic. This study was conducted in silico with a molecular docking approach using iGemDock v2.1 software. The binding between ligand-target (COX enzyme) was evaluated using Discovery Studio Visualizer. The results showed that all test compounds inhibited COX-2, the isohamnetin 3 robinobioside compound has the most potential to be a selective inhibitor of COX-2 when compared to other test compounds and with a reference drug (ibuprofen).

Keywords: *Annona muricata, COX-2, flavonoids, inflammation, molecular docking*

Diterima: 05 Februari 2025

Direview: 27 Februari 2025

Diterbitkan: 20 Februari 2026

PENDAHULUAN

Inflamasi kronis menjadi salah satu penyebab kematian di dunia. Inflamasi kronik dimediasi oleh beberapa penyakit seperti diabetes, kardiovaskuler, alergi, dan termasuk arthritis (Fleit, 2023). Prevalensi rheumatoid arthritis secara global sekitar 1% dengan insiden pada wanita 2-3 kali lebih banyak dibanding pria (Placha & Jampilek, 2021). *World Health Organization* (WHO) menjelaskan pada tahun 2019 kejadian inflamasi-rheumatoid arthritis mencapai 18 juta dari penduduk dunia, 70% diantaranya adalah wanita, dan 55% berusia >55 tahun (WHO, 2023).

Proses menemukan senyawa obat baru membutuhkan waktu yang lama, biaya yang sangat besar dan tenaga yang dibutuhkan sangat banyak. Pendekatan *in silico* dewasa ini dapat diterapkan untuk diterapkan guna memperoleh informasi dasar sehingga mempermudah dan mempercepat suatu molekul obat mencapai target, serta dapat membantu untuk membuat keputusan (Gunawan & Santoso, 2021). Pencarian berbasis struktur melalui penambatan molekul atau biasa disebut dengan molekul doking. Molekul doking adalah pemodelan komputasi dari struktur kompleks yang dibentuk dari dua atau lebih molekul yang berinteraksi, yaitu antara ligan dan makromolekul/protein (Frimayanti et al., 2021). Protein yang memiliki fungsi sebagai penunda inflamasi adalah enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2), penghambatan COX-2 jauh lebih rendah efek sampingnya dibandingkan penghambatan COX-1. COX-2 memiliki karakteristik berbeda berdasarkan struktur dan distribusi jaringan dengan COX-1. COX-2 diinduksi oleh rangsangan inflamasi tereksresi pada sel sinovial, leukosit, fibroblas dan makrofag, sedangkan COX-1 berada pada trombosit, lambung, ginjal dan endotelial (Amrulloh & Utami, 2016). Berdasarkan hal tersebut, COX-2 menjadi salah satu protein enzim yang dapat dijadikan sebagai target pada inflamasi (Dinata et al., 2014).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa senyawa flavonoid pada daun sirsak mempunyai aktivitas sebagai antiinflamasi dengan menghambat COX dan dapat menghambat akumulasi leukosit sehingga dapat menjadi antiinflamasi (Luiza et al., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Rezki (2022) (Rezki et al., 2022) hasil menunjukkan dari 16 senyawa uji termasuk senyawa flavonoid berpotensi sebagai inhibitor COX-2, nilai doking terbaik berasal dari senyawa myricetin sebesar -8,62 kcal/mol, kemudian tricetin sebesar -8,53 kcal/mol serta quercetin -8,32 kcal/mol. myricetin senyawa uji yang memiliki potensi besar terhadap COX-2 karena memiliki kekuatan dan kestabilan ikatan yang tinggi saat ditambatkan dengan protein enzim COX-2 dan interaksi residu asam amino GLN192, PHE518, LEU352, SER350 dan MET522 banyak berkontribusi membentuk ikatan hidrogen. Kemudian pada penelitian Ahsana, *et al.* (2021) 31 senyawa uji flavonoid memiliki potensi sebagai inhibitor COX-2 dan senyawa uji yang memiliki nilai doking terbaik berasal dari senyawa epicatechin-3-O-gallate sebesar -9,31 kcal/mol, disusul dengan senyawa galocatechin sebesar -8,97 kcal/mol serta tamarixetin -8,83 kcal/mol dan interaksi residu asam amino yaitu SER353, TYR385, SER530, GLN192 dan ARG120 (Ahsana et al., 2021).

Hasil studi doking molekuler senyawa turunan xanthone senyawa aktif yang termasuk senyawa golongan flavonoid menunjukkan aktivitas penghambatan yang baik dengan COX-2 nilai hasil doking turunan xanthone masing-masing berkisar antara -73,57 sampai -79,18 dan antara -73,06 sampai -79,25 terhadap enzim COX-2 dan ditunjukkan interaksi residu asam amino ARG120, TYR385 dan SER353 (Miladiyah et al., 2017).

Obat selektif COX-2 inhibitor seperti celecoxib banyak digunakan pada pengobatan inflamasi (Abd Razik et al., 2020). Pemakaian obat sintetik jangka panjang dapat menimbulkan efek samping. Oleh karena itu, diperlukan alternatif yaitu dengan memanfaatkan bahan alami dari tanaman obat (Adriani, 2018). Dalam pemanfaatan bahan alam yang digunakan sebagai obat jarang menimbulkan efek samping yang merugikan dibandingkan dengan obat bahan sintesis. Penggunaan dan khasiat dari daun sirsak telah dikenal oleh masyarakat Indonesia karena senyawa yang terkandung pada daun sirsak sebagai obat rematik atau rheumatoid arthritis, mengurangi resiko diabetes, mencegah radikal bebas, menurunkan kadar kolesterol, melawan kanker, mengatasi sakit maag, serta pemakaian lokal untuk rematik, anti inflamasi, antipiretik, anti bakteri dan analgetik. Penelitian menunjukkan penghambatan COX-2 dapat menurunkan 75% produksi prostaglandin (Rezki et al., 2022). Kajian konstituen senyawa pada daun sirsak terhadap protein enzim COX-2 belum dilakukan, oleh karena itu COX-2 menarik untuk diuji sebagai target terapi inflamasi bahan alam khususnya pada rheumatoid arthritis. Belum ada penelitian mengenai senyawa golongan flavonoid pada daun sirsak terhadap enzim COX-2 sebagai antiinflamasi dengan studi *in silico* melalui metode *molecular docking*.

Penelitian bertujuan untuk mengkaji kandungan senyawa golongan flavonoid pada daun sirsak sebagai anti inflamasi dengan menarget enzim COX-2.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan perangkat lunak diantaranya: *ChemSketch*, *Discovery Studio Visualizer* (DSV), dan *i-GemDock 2.1* serta perangkat PC dengan spesifikasi RAM DDR4 8GB, Prosesor Intel Core i5 Gen 8th, dan Penyimpanan SSD 512 GB.

Optimasi Geometri

Masing-masing struktur senyawa flavonoid dari daun sirsak digambar menggunakan *ChemSketch* kemudian dioptimasi 3D dengan cara pilih menu *Tools > 3D Structure Optimization*. Hasil optimasi disimpan dalam format molekul *.mol dijadikan sebagai senyawa/ligan uji.

Preparasi protein Target

Target COX-2 (PDBID: 4PH9) dan COX-1 (PDBID: 1EQG) di-download dari <http://www.rcsb.org/pdb>, selanjutnya dilakukan penyiapan dengan menghilangkan molekul H₂O dan memisahkan ligan *reference* Ibuprofen (IBP) menggunakan *Discovery Studio Visualizer* dan disimpan dalam format *.pdb (Huey et al., 2012).

Validasi Metode Penambatan Molekul

Validasi metode dilakukan dengan menambatkan ulang ligan *reference* dari protein COX-2 dan COX-1 dengan *i-GemDock 2.1*, dengan posisi ligan *reference* Ibuprofen sebagai pusat (*site docking* atau *gridbox*). Metode dinyatakan valid jika *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara konformasi pose hasil penambatan molekul dengan kristalografi $\leq 2\text{\AA}$ (Sari et al., 2020).

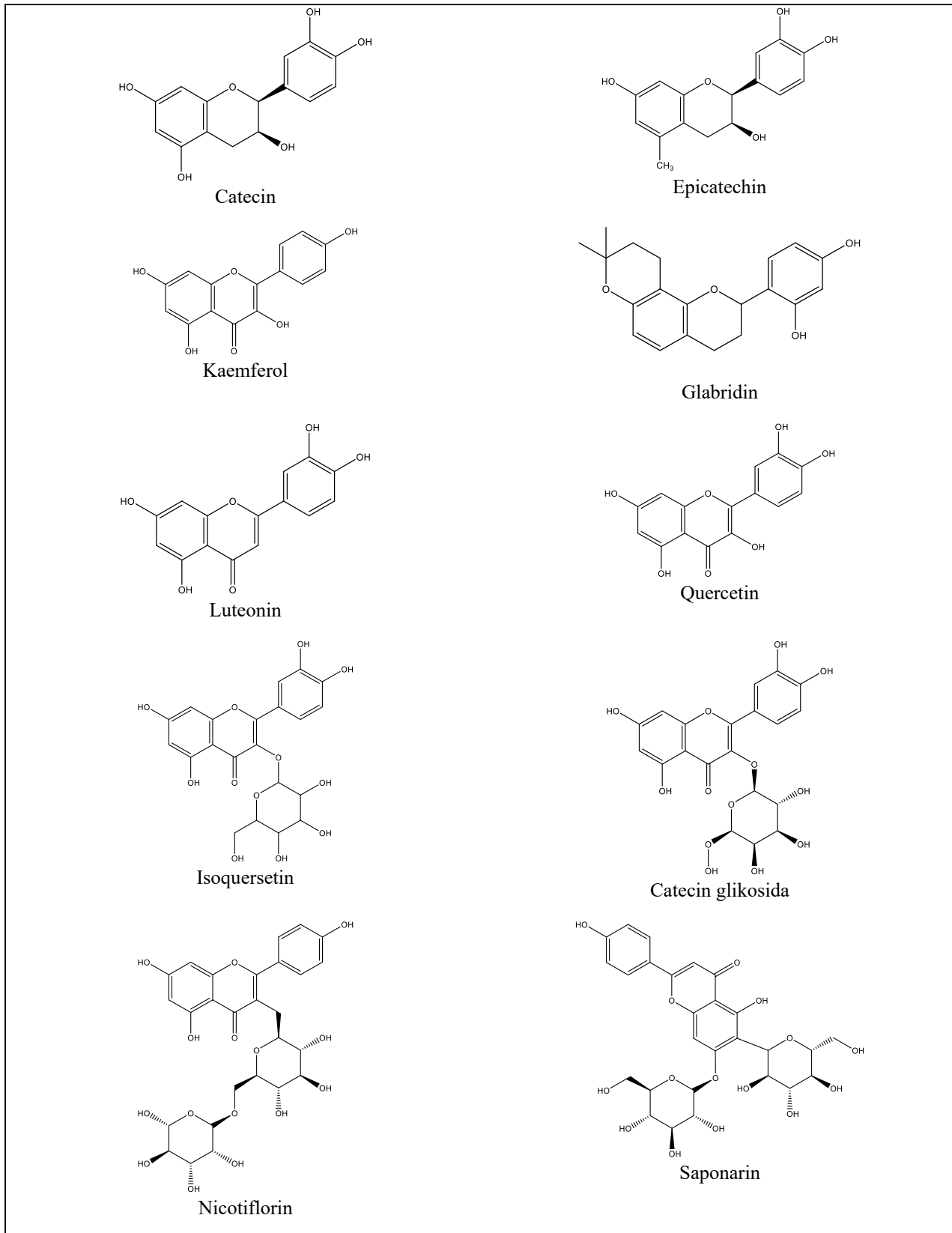
Penambatan Molekul dan Analisis Data

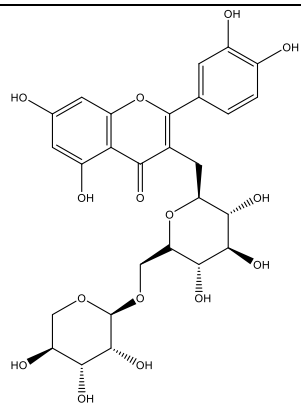
Senyawa/ligan uji dibuat *data base* ligan uji. Struktur protein kompleks yang telah di-download dalam format file *.pdb ditentukan parameter yang digunakan dalam proses penambatan menggunakan aplikasi *i-GemDock 2.1*. dengan menerapkan parameter pada tahap Validasi Metode Penambatan Molekul. Hasil docking kemudian dievaluasi menggunakan DSV (Khalil et al., 2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

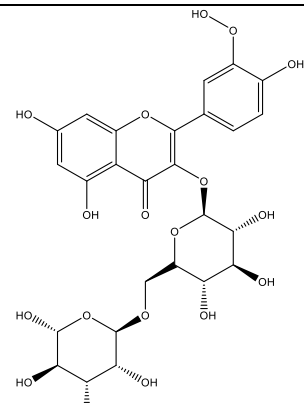
Sebanyak 15 senyawa konstituen pada daun sirsak yang diperoleh dari Pustaka (Lee et al., 2021) dan (Justino et al., 2018) digunakan sebagai ligan/senyawa uji, model senyawa ditunjukkan pada Gambar 1. Validasi Metode penambatan molekul dilakukan terhadap COX-2 dan COX-1 didapatkan nilai parameter RMSD dan energi masing-masing berturut-turut 0,7355A (-80,9 kkal/mol) dan 0,6253A (-82,98 kkal/mol) serta kemiripan residu asam amino yang terlibat dalam ikatan intermolekul antara hasil validasi dengan kristalografi. Hasil tersebut menunjukkan metode yang diterapkan dinyatakan valid (Sari et al., 2020) (Gambar

2 dan Gambar 3). Pengaturan parameter penambatan pada proses validasi metode untuk selanjutnya digunakan pada penambatan molekul ligan uji.

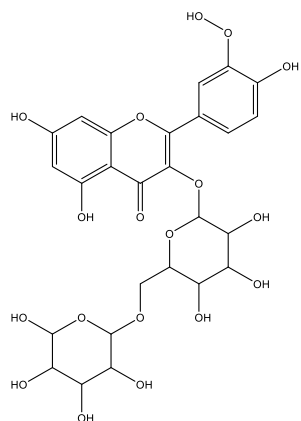




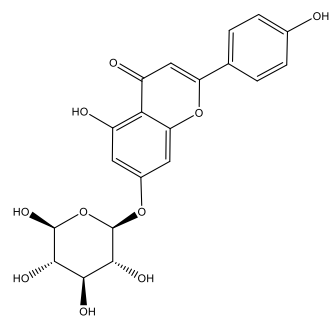
Rutin



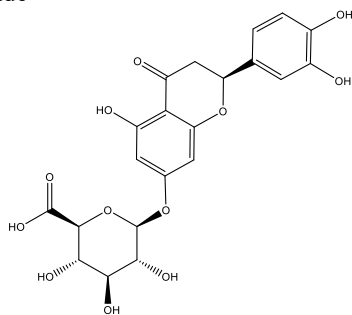
Narcissin



Isorhamnetin-3-robinobioside

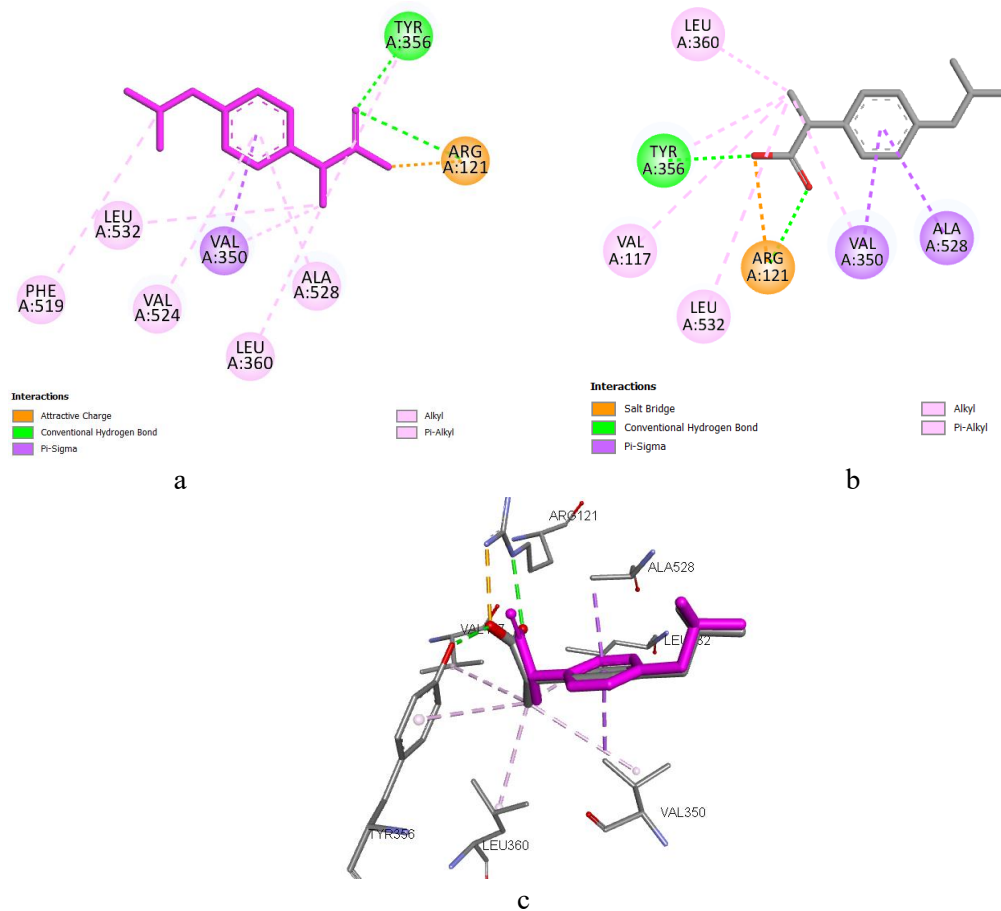


kaempferol-7-o-glucoside



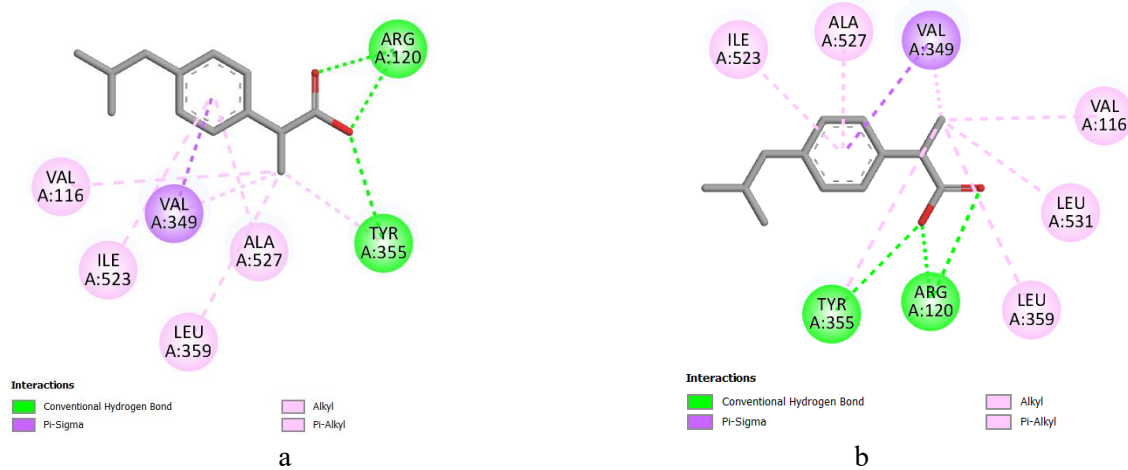
quercetin-3beta-d-glucosid

Gambar 1. Senyawa/ Ligan Uji.



Gambar 2. Validasi Metode Docking pada COX-2

(a) interaksi ibuprofen-cox 2 re-docking; (b) interaksi ibuprofen-cox 2 co-cristal; (c) overlay/superimpose co-cristal dan re-docking



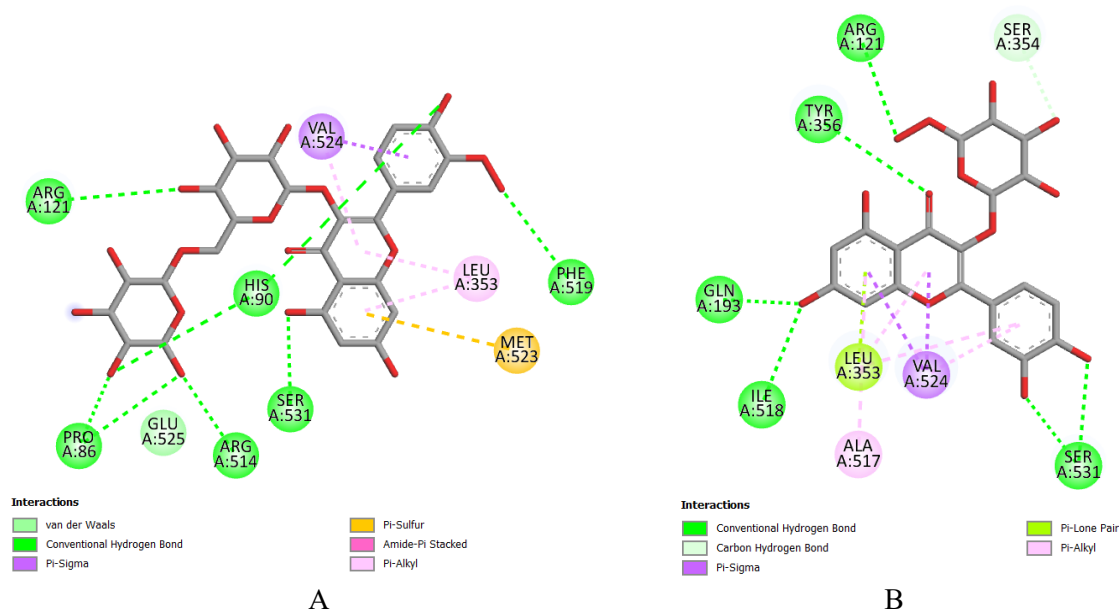
Gambar 3. Validasi Metode Docking pada COX-1

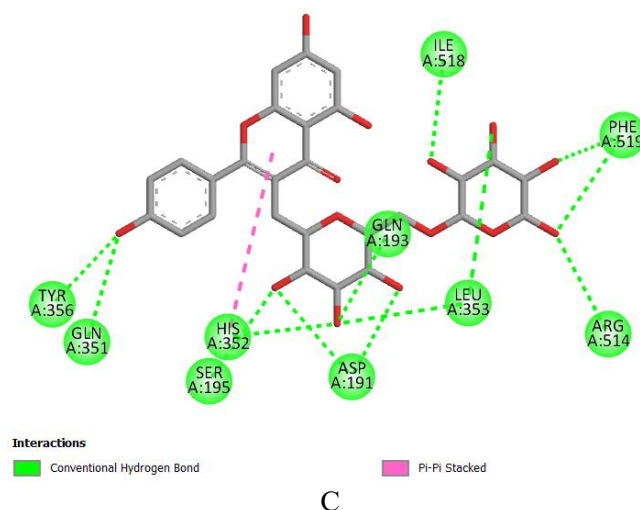
(a) interaksi ibuprofen-cox 1 co-cristal; (b) interaksi ibuprofen-cox 1 re-docking.

Semua ligan uji ditambatkan terhadap target COX-2, serta untuk melihat selektivitas ligan uji juga ditambatkan terhadap COX-1. Selektivitas didasarkan pada parameter selisih energi pengikatan. Semakin kecil energi suatu pengikatan senyawa terhadap protein menunjukkan senyawa tersebut dengan mudah dan spontan membentuk ikatan/kompleks dengan afinitas yang tinggi, sebaliknya semakin besar energi yang dibutuhkan untuk pengikatan menunjukkan ligan tersebut lambat dan tidak spontan dalam membentuk ikatan (Saputri et al., 2016). Demikian pula semakin kecil nilai selisih energi ikatan antara COX-2 dengan COX-1 menunjukkan senyawa yang potensial selektif. Hasil penambatan senyawa uji terhadap COX-2 maupun COX-1 disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Energi ikatan ligan uji terhadap COX-2 dan COX-1

Senyawa	Energi ikatan terhadap COX-2 (kkal/molL)	Energi ikatan terhadap COX-1 (kkal/molL)
Isorhamnetin-3-robinobioside	-174.2	-117.8
Catecin glikosida	-126.8	-113.7
Nicotiflorin	-125.9	-108.3
Glabridin	-124.5	-92.5
Isoquersetin	-118.7	-118.6
Narcissin	-118.2	-107.4
kaempferol-7-o-glucoside	-117.7	-108.9
Saponarin	-117.1	-120.2
Quercetin	-114.2	-101
Quercetin-3beta-d-glucosid	-114.2	-101
Rutin	-109.2	-104.3
Kaemferol	-109.1	-87.2
Epicatecin	-106.8	-100.8
Luteonin	-104.6	-99.8
Catecin	-97.5	-96.1
Ibuprofen (reference)	-83	-80.9





Gambar 4. Interaksi senyawa uji dengan COX-2.

Isorhamnetin-3-robinobioside (A); Catecin glikosida (B); Nicotiflorin (C)

Tabel 2. Hasil doking 3 ligan uji terhadap COX-2 (terbaik)

Senyawa Uji	Energi Total (kcal/mol)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik	Elektrostatik	Ikatan Lainnya
Isorhamnetin-3-robinobioside	-174,2	HIS90, ARG121, ARG121, ARG514, SER531, HIS90, PRO86, PHE519	VAL524, MET523, LEU353, LEU353, VAL524	MET523	-
Catecin glikosida	-126.8	ARG121, TYR356, ILE518, SER531, SER531, SER354	VAL524, VAL524, VAL524, ALA517, LEU353, LEU353, VAL524	-	Pi-Lone Pair: LEU353
Nicotiflorin	-125.9	SER195, GLN351, TYR356, ARG514, ILE518, PHE519, ASP191, HIS352, LEU353	HIS352	-	-

Tiga senyawa uji terbaik ditunjukkan dengan memiliki selisih energi pengikatan terkecil terhadap COX-2 berturut-turut Isorhamnetin-3-robinobioside; Catecin glikosida, dan Nicotiflorin. Semua ligan uji memiliki energi lebih kecil dibandingkan ligan reference ibuprofen sebagai pembanding. Senyawa 1 **Isorhamnetin-3-robinobioside** memiliki energi pengikatan terendah terhadap COX-2 dibandingkan ligan uji yang lain (Tabel 1), hal ini menerangkan bahwa senyawa 1 memiliki potensi yang baik untuk kandidat anti inflamasi terutama terhadap COX-2. Temuan lain yang mengeksplorasi senyawa bahan alam (turunan asam sinamat) menemukan bahwa gugus hidroksi fenolik memiliki peran penting terhadap inhibisi COX-2. Namun keberadaan gugus hidrofobik yang meruah memiliki peran terhadap selektivitas COX-2 (Ribeiro et al., 2019), hal tersebut berbanding terbalik dengan temuan ini senyawa **Isorhamnetin-3-robinobioside** banyak terdapat gugus hidroksi.

Interaksi yang terjadi antara **Isorhamnetin-3-robinobioside dengan COX-2** terlihat melibatkan beberapa tipe interaksi meliputi hydrogen, hidrofobik, dan elektrostatik. Interaksi elektrostatik merupakan faktor energi yang mendominasi (Klebe, 2013). Ikatan elektrostatik ini juga bertanggungjawab atas afinitas pengikatan, struktur, karakteristik kimia, dan stabilitas, dan dengan reaktivitas biologis protein dan asam nukleat (Klebe, 2013; Sharp, 2006). Ikatan hidrofobik berkontribusi pada stabilitas pengikatan. Ikatan hidrofobik juga berperan penting atas proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar protein target. Daerah non polar

molekul obat dan molekul-molekul air di sekelilingnya, akan bergabung melalui ikatan hidrogen membentuk struktur *icebergs* (Patrick, 2013; Siswandono & Soekardjo, 2017). Oleh karena itu ikatan hidrofobik adalah penentu utama keseimbangan ikatan ligan-protein target (Pace et al., 2011).

Ikatan hidrogen pada protein dengan ligan, terjadi ketika pasangan pembawa proton (yang disebut donor ikatan-H) dalam sistem biologis (protein/ reseptor) terutama gugus $-NH_3$ atau $-OH$. Ikatan hidrogen adalah suatu ikatan antara atom H dengan atom lain yang bersifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet yang lengkap, seperti O, N, dan F. Kekuatan ikatan hidrogen bervariasi antara 1-10 kkal/mol, rata-rata 5 kkal/mol. Ikatan tersebut mencapai kekuatan yang besar karena atom hidrogen dari kelompok donor terikat pada atom yang sangat elektronegatif, dimana kerapatan elektron atom hidrogen bergeser ke atom tetangga (Klebe, 2013). Ikatan hidrogen umumnya terjadi pada senyawa yang mempunyai gugus-gugus seperti $OH...O$, $NH...O$, $OH...N$, $OH...F$, $NH...N$, $NH...F$ dan (Böhm & Schneider, 2003; N Baker, 2006; Patrick, 2013; Siswandono & Soekardjo, 2017). Ikatan antara $O...H$ tergolong kategori tidak terlalu kuat (Bulusu & Desiraju, 2020; Itoh et al., 2019; N Baker, 2006; Panigrahi & Desiraju, 2007). Ikatan hidrogen juga mendukung stabilitas protein, tetapi pada tingkat yang lebih rendah daripada ikatan hidrofobik (Pace et al., 2011). Tabel 2. menyajikan hasil doking senyawa uji terhadap COX-1 (pembanding selektivitas).

Tabel 3. Urutan Senyawa Uji Potensial Selektivitas Terhadap COX-2

Senyawa	COX2 Energi ikatan (kkal/mol)	COX1 Energi ikatan (kkal/mol)	Selisih Energi (kkal/mol)
Isorhamnetin-3-robinobioside	-174.2	-117.8	-56.4
Glabridin	-124.5	-92.5	-32
Kaempferol	-109.1	-87.2	-21.9
Nicotiflorin	-125.9	-108.3	-17.6
Quercetin	-114.2	-101	-13.2
Quercetin-3beta-d-glucosid	-114.2	-101	-13.2
Catecin glikosida	-126.8	-113.7	-13.1
Narcissin	-118.2	-107.4	-10.8
kaempferol-7-o-glucoside	-117.7	-108.9	-8.8
Epicatecin	-106.8	-100.8	-6
Rutin	-109.2	-104.3	-4.9
Luteonin	-104.6	-99.8	-4.8
Ibuprofen (reference)	-83	-80.9	-2.1
Catecin	-97.5	-96.1	-1.4
Isoquersetin	-118.7	-118.6	-0.1
Saponarin	-117.1	-120.2	3.1

Tiga senyawa uji dengan selektivitas terbaik terhadap enzim COX-2 berturut-turut **Isorhamnetin-3-robinobioside; Glabridin; dan Kaempferol**. Ketiga senyawa tersebut memiliki selisih pengikatan yang relatif kecil (Tabel 2). Hasil penambatan menunjukkan energi pengikatan untuk senyawa uji 1 **Isorhamnetin-3-robinobioside** memiliki energi ikatan paling kecil (-174,2 kkal/mol) terhadap COX-2 dengan selisih energi pengikatan terkecil terhadap COX-1 (-56,4 kkal/mol), hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji 1 merupakan senyawa potensial selektif terhadap COX-2 serta lebih selektif jika dibandingkan dengan senyawa uji lain serta pembanding obat ibuprofen.

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian dilakukan menunjukkan bahwa konstituen senyawa daun sirsak diprediksi memiliki aktivitas anti inflamasi melalui penghambatan COX-2. Temuan ini juga menunjukkan ligan uji 1 (**Isorhamnetin-3-robinobioside**) memiliki energi ikatan yang paling kecil terhadap COX-2 dan

merupakan senyawa paling potensial selektif terhadap COX-2. Penelitian lanjutan dapat dilakukan untuk optimasi ekstraksi hingga isolasi agar diperoleh 3 senyawa yang terbaik.

Pernyataan

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Peradaban yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Pendanaan Penelitian Dosen Pemula Tahun 2024

DAFTAR PUSTAKA

- Abd Razik, B. M., Ezzat, M. O., & Yusufzai, S. K. (2020). Molecular Modelling, Drug Design and Binding Evaluation of New Celecoxib Derivatives as Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 14(3), 983–988.
- Adriani. (2018). Prediksisenyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara* Blanco) Sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui Pendekatan *Molecular Docking*. *Jurnal Ilmiah Pena*, 1(1), 6. <https://doi.org/https://doi.org/10.51336/jip.v10i1.128>
- Ahsana, D., Andika, A., & Nashihah, S. (2021). Molecular Docking Study of Flavonoid Compounds in The Guava Leaves (*Psidium Guajava* L.) Which Has Potential as Anti-Inflammatory COX-2 Inhibitors. *Lumbung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(2), 67. <https://doi.org/10.31764/lf.v2i2.5487>
- Amrulloh, F. M., & Utami, N. (2016). Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis The Relation of NSAID Consumption to Gastritis. *Majority*, 5, 18–21.
- Böhm, H.-J., & Schneider, G. (2003). *Protein-ligand interactions from molecular recognition to drug design*. Wiley-VCH.
- Bulusu, G., & Desiraju, G. R. (2020). Strong and Weak Hydrogen Bonds in Protein–Ligand Recognition. *Journal of the Indian Institute of Science*, 100(1), 31–41. <https://doi.org/10.1007/S41745-019-00141-9>
- Dinata, D. I., Suryatno, H., Musfiroh, I., & Suherman, S. E. (2014). Simulasi Docking Molekuler Senyawa Xanthorrhizol sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1 dan COX-2 Molecular Docking Simulation of Xanthorrhizol Compounds Derived from Temulawak as Antiinflammatory on Enzymes COX-1 and COX-2. *Ijpest*, 1(1), 7–13.
- Fleit, H. B. (2023). Chronic Inflammation. In *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms* (pp. 300–314). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.01808-6>
- Frimayanti, N., Djohari, M., & Khusnah, A. N. (2021). Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), 87. <https://doi.org/10.35814/jifi.v19i1.765>
- Gunawan, I. P. W., & Santoso, P. (2021). Uji Aktivitas Antiinflamasi serta Toksisitas Senyawa Peristrophephine terhadap Reseptor Prostaglandin Sintase 2 (PTGS2) secara In Silico. *Usadha: Jurnal ...*, 2(1).
- Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2012). Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular*, December, 32.
- Itoh, Y., Nakashima, Y., Tsukamoto, S., Kurohara, T., Suzuki, M., Sakae, Y., Oda, M., Okamoto, Y., & Suzuki, T. (2019). N⁺-C-H...O Hydrogen bonds in protein-ligand complexes. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-018-36987-9>
- Justino, A. B., Miranda, N. C., Franco, R. R., Martins, M. M., Silva, N. M. da, & Espindola, F. S. (2018). *Annona muricata* Linn. Leaf As A Source Of Antioxidant Compounds With In Vitro Antidiabetic And Inhibitory Potential Against A-Amylase, A-Glucosidase, Lipase, Non-Enzymatic Glycation And Lipid Peroxidation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 100(January), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.172>
- Khalil, M., Amin, M., & Lukiat, B. (2020). Analisis Potensi Senyawa Repensol Sebagai Kandidat Inhibitor Replikasi Virus Hepatitis B Secara In Silico. 1–6.
- Klebe, G. (2013). Protein–Ligand Interactions as the Basis for Drug Action. In *Drug Design* (pp. 61–88). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17907-5_4
- Lee, C. H., Lee, T. H., Ong, P. Y., Wong, S. L., Hamdan, N., Elgharbawy, A. A. M., & Azmi, N. A.

- (2021). Integrated ultrasound-mechanical stirrer technique for extraction of total alkaloid content from *Annona muricata*. *Process Biochemistry*, 109(July), 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2021.07.006>
- Luiza, A., Cruz, C., Carolina, A., Tadeu, V., Nunes, B. V., Ribeiro, L. V., Dias, V., Silva, M., Weichert, R. F., Cardoso, A., Filha, C., Paula, F. De, Maria, I., Sousa, N. De, Manuel, R., Boavida, D. S., Santos, P. B., Linhares, R., Araújo, B. De, ... Melo, F. (2022). *An Integrative Approach to the Flavonoid Profile in Some Plants ' Parts of the Annona Genus*.
- Miladiyah, I., Jumina, J., Haryana, S. M., & Mustofa, M. (2017). in Silico Molecular Docking of Xanthone Derivatives As Cyclooxygenase-2 Inhibitor Agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(3), 98. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i3.15382>
- N Baker, B. E. (2006). 22.2. *Hydrogen bonding in biological macromolecules*.
- Pace, C. N., Fu, H., Fryar, K. L., Landua, J., Trevino, S. R., Shirley, B. A., Hendricks, M. M. N., Iimura, S., Gajiwala, K., Scholtz, J. M., & Grimsley, G. R. (2011). Contribution of Hydrophobic Interactions to Protein Stability. *Journal of Molecular Biology*, 408(3), 514. <https://doi.org/10.1016/J.JMB.2011.02.053>
- Panigrahi, S. K., & Desiraju, G. R. (2007). Strong and weak hydrogen bonds in the protein–ligand interface. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 67(1), 128–141. <https://doi.org/10.1002/PROT.21253>
- Patrick, G. L. (2013). An Introduction to Medicinal Chemistry Fifth Edition. In *Oxford University Press* (5th Ed). Oxford. [https://doi.org/10.1016/0307-4412\(76\)90096-0](https://doi.org/10.1016/0307-4412(76)90096-0)
- Placha, D., & Jampilek, J. (2021). Chronic Inflammatory Diseases, Anti-Inflammatory Agents and Their Delivery Nanosystems. *Pharmaceutics*, 13(1), 1–27. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010064>
- Rezki, M. N., Andika, & Rahmawati. (2022). Studi Penambatan Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Buah Semangka (*Citrullus lanatus*) yang Berpotensi sebagai Anti Inflamasi melalui Inhibisi COX-2. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(3), 609–620. <https://doi.org/10.37874/ms.v7i3.341>
- Ribeiro, D., Proença, C., Varela, C., Janela, J., Tavares da Silva, E. J., Fernandes, E., & Roleira, F. M. F. (2019). New Phenolic Cinnamic Acid Derivatives as Selective COX-2 Inhibitors. Design, Synthesis, Biological Activity and Structure-Activity Relationships. *Bioorganic Chemistry*, 91. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103179>
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16–20. <https://doi.org/10.24198/CNA.V4.N1.10443>
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor α -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>
- Sharp, K. A. (2006). 22.3. *Electrostatic interactions in proteins*.
- Siswandono & Soekardjo, B. (2017). *Kimia Medisinal* (Edisi 2). Airlangga University Press.
- WHO. (2023). *Rheumatoid Arthritis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Rheumatoid-Arthritis>.