E-ISSN : 2774-4655
FORTE JOURNAL
Universitas Haji Sumatera Utara
FJ | https://www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj | Volume 06 | Nomor 01 | Januari| 2026 | Halaman 168-177

Prediksi In Silico Aktivitas Inhibisi COX-1 dan COX-2 oleh Senyawa Aktif *Annona muricata* Menggunakan *Molecular Docking*

In Silico Prediction of COX-1 and COX-2 Inhibitory Activity of Active Compounds from Annona muricata Using Molecular Docking

Ernawaty Ginting[1*], Sudewi[2], Yolanda Sihotang[3], Muallif Arsyadi[4], Rahma Yulia[5], Said Haikal Alfajar[6], Muthia Deviani Johan[7]

[1]Fakultas Farmasi Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia
[6]Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
[7]Puskesmas Manyak Payed, Dinas Kesehatan Kabupaten Aceh Tamiang, Aceh, Indonesia

Email: saidhaikal4@gmail.com
* corresponding author

Abstrak

Inflamasi merupakan sinyal tubuh yang menunjukkan adanya cedera. Sinyal ini menimbulkan rasa nyeri dan pembengkakan. Obat golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid) merupakan obat yang dapat mengurangi rasa nyeri dan pembengkakan tersebut seperti *mefenamic acid*. Namun, efek samping seperti nyeri pada lambung menjadi penyebab masyarakat beralih ke pengobatan berbasis herbal. Daun sirsak (*Annona muricata*) menjadi salah satu tumbuhan yang digunakan. Pada daun sirsak terkandung senyawa aktif seperti flavonoid yang berpotensi sebagai antiinflamasi. Pendekatan *in silico* digunakan untuk memprediksi potensi senyawa tersebut sebagai antiinflamasi. Senyawa pada daun sirsak dipilih dan ditambatkan terhadap protein target inflamasi. COX-1 (PDB: 3KK6) dan COX-2 (PDB: 5IKR) menjadi protein target yang digunakan dalam pendekatan *in silico*. Kemudian, diprediksi *Lipinski rule of* 5 (Ro5) senyawa pada daun sirsak melalui *website* yang tersedia. Hasil pendekatan *in silico* menunjukkan senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl memiliki kesamaan residu asam amino terhadap COX-1 sebesar 83,33% dengan *binding affinity* sebesar -7,4 kkal/mol menggunakan celecoxib sebagai kontrol positif dan kesamaan residu asam amino terhadap COX-2 sebesar 53,33% dengan *binding affinity* sebesar -6,6 kkal/mol dengan *mefenamic acid* sebagai kontrol positif. Senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl menunjukkan potensi sebagai COX-1 dan COX-2 inhibitor. Nilai Log P senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl melebihi batas yang disyaratkan (Log P < 5) yang menyebabkan masalah absorpsi oral. Oleh karena itu, senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl menunjukkan potensi sebagai COX-1 dan COX-2 inhibitor dengan hambatan proses absorpsi oral.

Kata kunci: *Antiinflamasi; COX-1; COX-2; Daun Sirsak; In silico*

Abstract

Inflammation is the body's signal indicating injury, which manifests as pain and swelling. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), such as mefenamic acid, are used to reduce such pain and swelling. However, side effects like gastric pain have led people to turn to herbal-based treatments. Soursop leaves (Annona muricata) are one such plant commonly used. These leaves contain active compounds such as flavonoids, which have potential anti-inflammatory properties. An in silico approach was employed to predict the anti-inflammatory potential of these compounds. Selected compounds from soursop leaves were docked against inflammatory target proteins, namely COX-1 (PDB: 3KK6) and COX-2 (PDB: 5IKR). Additionally, Lipinski's Rule of Five (Ro5) was predicted for the compounds using available online tools. The in silico results showed that 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl shared 83.33% amino acid residue similarity with COX-1 and a binding affinity of -7.4 kcal/mol using celecoxib as a positive control, while it exhibited 53.33% amino acid residue similarity with COX-2 and a binding affinity of -6.6 kcal/mol using mefenamic acid as a positive control. These findings suggest that 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-

Submitted : 11/11/25	Reviewed : 14/11/25	Accepted : 26/01/26

tetramethyl has potential as both a COX-1 and COX-2 inhibitor. However, its Log P value exceeded the recommended limit (Log P < 5), which may hinder oral absorption. Therefore, 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl shows potential as a COX-1/COX-2 inhibitor but may face challenges in oral absorption.

Keywords: *Anti-inflamation; COX-1; COX-2; Sirsak Leaf; In silico,*

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respons protektif tubuh terhadap cedera jaringan yang dimediasi oleh aktivasi enzim siklooksigenase (COX). Di antara dua isoformnya, COX-2 berperan penting dalam sintesis prostaglandin proinflamasi, sehingga menjadi target terapi utama dalam penanganan inflamasi (Vishwakarma & Negi, 2022; Żwierełło et al., 2023). Meskipun obat Antiinflamasi Non-Steroid (AINS) seperti *mefenamic acid* efektif menghambat COX, penggunaan jangka panjang sering kali menyebabkan efek samping gastrointestinal akibat inhibisi non-selektif terhadap COX-1 (Dash et al., 2021; Ju et al., 2022). Oleh karena itu, pencarian senyawa baru yang lebih selektif terhadap COX-2 dengan profil keamanan yang lebih baik terus dilakukan, termasuk melalui eksplorasi senyawa herbal.

Salah satu tumbuhan yang secara empiris digunakan sebagai antiinflamasi adalah sirsak (*Annona muricata*). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun *A.muricata* mengandung senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antiinflamasi, antidiabetes, dan antihipertensi herbal (Al Kazman et al., 2022). Namun, mekanisme inhibisi COX oleh senyawa-senyawa spesifik dalam daun *A.muricata*, khususnya melalui pendekatan komputasi, belum banyak dieksplorasi secara sistematis. Studi *docking* sebelumnya terhadap *A.muricata* umumnya terbatas pada senyawa flavonoid, tanpa mencakup analisis komparatif terhadap senyawa-senyawa lain yang juga dilaporkan memiliki aktivitas biologis.

Studi ini menggunakan pendekatan skrining *in silico* yang sistematis guna mengevaluasi potensi senyawa bioaktif daun *A.muricata* sebagai inhibitor COX-1 dan COX-2. Berbeda dengan studi sebelumnya yang sering kali terbatas pada analisis satu isoform atau tanpa kontrol positif yang memadai, penelitian ini dirancang untuk melakukan analisis komparatif secara langsung terhadap kedua isoform COX dengan menggunakan kontrol positif standar seperti *mefenamic acid* untuk COX-2 dan celecoxib untuk COX-1. Melalui pendekatan yang mencakup analisis *binding affinity*, ikatan hidrogen dan *Lipinski Rule of* 5 (Ro5), penelitian ini bertujuan mengidentifikasi kandidat senyawa dengan potensi inhibisi tinggi dan selektivitas yang menguntungkan terhadap COX-1 dan COX-2. Dengan demikian, studi ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan kandidat obat antiinflamasi herbal yang lebih selektif dan aman.

METODE PENELITIAN

Identifikasi Senyawa Aktif Daun *A.muricata*

Identifikasi senyawa aktif yang terkandung di dalam daun *A.muricata* diambil dari penelitian sebelum. Terdapat 9 literatur yang dikaji dengan pelarut yang beragam sehingga teridentifikasi senyawa yang bermacam-macam. Adapun pelarut yang digunakan dalam penelitian sebelumnya adalah metanol, akuades, (aseton:air), etanol 70%, n-heksan dan etanol 96% (Asbanu et al., 2019; Cárdenas et al., 2021; Nolasco-González et al., 2022; Nuraeni & Sembiring, 2019; Puspitasari et al., 2025; Saputra & Sukanty, 2024; Septaningsih et al., 2021; Sopian et al., 2013; Suhail et al., 2025). Namun, terdapat juga kesamaan penggunaan pelarut di antara peneliti sebelumnya.

Senyawa aktif daun *A.muricata*, diidentifikasi ketersediaan senyawa aktif pada PubChem. Kemudian, senyawa aktif yang tersedia, dipilih senyawa aktif golongan metabolit sekunder melalui LIPISMAPS. Senyawa aktif golongan metabolit sekunder, dipilih nilai toksisitas pada kelas 5 dan 6 melalui SwissADME. Senyawa aktif yang lolos ini yang akan digunakan dalam simulasi *docking*.

Simulasi Docking

Protein target inflamasi yang dipilih adalah COX-1 (PDB: 3KK6) dan COX-2 (PDB: 5IKR). *Website* RCSB PDB digunakan untuk mengunduh protein target ini. Protein target ini dilakukan *redocking* untuk memastikan kelayakan hasil simulasi *docking* dengan senyawa aktif. Proses *redocking* dilakukan sebanyak 3 x pengulangan dan dilihat nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) menggunakan PyMol. Protein target dipreparasi dengan cara dihilangkan molekul airnya dan ditambahkan atom hidrogen menggunakan Discovery Studio 2024. Kemudian, dilakukan simulasi *docking* senyawa aktif dengan protein target tersebut menggunakan PyRx. Nilai *exhaustiveness* sebesar 100 dan *gridbox* disesuaikan dengan *native ligand*. Kemudian, dicatat nilai *binding affinity* yang ditampilkan. Selanjutnya, hasil senyawa aktif tersebut diamati residu asam amino menggunakan discovery studio 2024 dan dicatat.

Prediksi Bioavailabilitas Senyawa Aktif Daun *A.muricata*

Senyawa aktif daun A.muricata diidentifikasi kriteria Ro5. Tujuan kriteria Ro5 adalah memprediksi bioavailabilitas obat oral. Kriteria Ro5 diperoleh melalui SwissADME. Kriteria Ro5 meliputi *Molecular Weight* (MW) < 500 dalton, *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA) < 10, *Hydrogen Bond Donors* (HBD) < 5 dan Log P < 5 (Pillai & Nair, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Identifikasi Senyawa Aktif Daun *A.muricata*

Terdapat 12 senyawa aktif yang memenuhi kriteria yang akan dilakukan simulasi *docking*. Nilai toksisitas 5 dan 6 merupakan nilai yang tidak menunjukkan potensi toksisitas (Tabel 1). Senyawa aktif yang dipilih sebagai metabolit sekunder karena berpotensi menunjukkan efek farmakologi bagi tubuh (Mairing & Ariantari, 2022). Penggunaan tanaman sebagai obat sudah dilaporkan oleh WHO (*World Health Organization*) sebesar 25% di seluruh dunia. Hal ini terjadi sifat farmakologis dari tanaman obat. Senyawa flavonoid dianggap kelas fitokimia yang paling penting (Bisso et al., 2022).

Tabel 1. Senyawa Aktif Daun *A.muricata*

Nama Senyawa	*PubChem ID*	Golongan Metabolit Sekunder	Nilai Toksisitas
Trans-Caryophyllene	5281515	Terpenoid	5
2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl	5366244	Terpenoid	5
Kaempferol	5280863	Flavonoid	5
Gallocatechin	65084	Flavonoid	6
Epigallocatechin	72277	Flavonoid	6
Catechin	9064	Flavonoid	6
Epicatechin	72276	Flavonoid	6
Rutin	5280805	Flavonoid	5
Vomifoliol	5280462	Terpenoid	6
Isoquercitin	10813969	Flavonoid	5
Kaempferol 3-O-rutinoside	5483905	Flavonoid	5
Procyanidin B2	122738	Flavonoid	5

Hasil Simulasi Docking

Protein target COX-1 dan COX-2 dilakukan *redocking* untuk memastikan kelayakan protein target saat simulasi *docking* (Venkanna et al., 2020). Proses *redocking* terhadap protein target tersebut menyesuaikan *gridbox* dengan native ligand dengan tambahan margin < 1 Å (Lu et al., 2011). Nilai RMSD dicek menggunakan PyMol dengan syarat nilai RMSD < 2 Å (Venkanna et al., 2020). Hasil *redocking* dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Redocking Protein Target COX-1 Dan COX-2

Nama Protein Target	PDB ID	Replikasi	Koordinat			RMSD (Å)
			X	Y	Z	
COX-1	3KK6	1	-32.5462	43.6578	-6.4935	1.075
		2	-32.4356	43.6256	-6.2342	1.075
		3	-32.6897	43.6789	-6.3098	1.075
COX-2	5IKR	1	40.7500	38.2640	85.8800	0.175
		2	40.9419	38.2483	85.9203	0.104
		3	40.8680	38.2140	85.7045	0.353

Analisis simulasi *doking* dapat memberikan wawasan yang baik tentang mode ikatan dari banyak senyawa aktif (Jwaid & Adnan, 2024). Simulasi *docking* ini menggunakan celecoxib terhadap COX-1 (PDB: 3KK6) dan *mefenamic acid* terhadap COX-2 (PDB: 5IKR) sebagai pembanding yang menunjukkan potensi dari suatu senyawa aktif. Residu asam amino dari kontrol positif ini digunakan sebagai pembanding kesamaan dari residu asam amino senyawa aktif (Jwaid & Adnan, 2024). *Binding affinity* menunjukkan kekuatan ikatan molekul dengan protein target. Nilai *binding affinity* yang rendah menunjukkan kekuatan ikatan yang semakin kuat dan begitu juga sebaliknya (Zothantluanga & Chetia, 2022). Hasil simulasi *docking* kontrol positif dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Simulasi *Docking* Kontrol Positif

Nama Protein Target	Kontrol Positif	PDB ID	*Binding Affinity* (kkal/mol)	Residu Asam Amino
COX-1	Celecoxib	3KK6	-10,6	TYR 385, SER 530, VAL 349, ALA 527, LEU 531, LEU 352
COX-2	*Mefenamic Acid*	5IKR	-8,5	VAL 349, ILE 523, HIS 90, SER 516, GLN 192, ILE 517, LEU 352, PHE 518, GLY 526, TRP 387, LEU 384, ALA 527, LEU 359, VAL 116, LEU 531

Hasil simulasi *docking* menunjukkan bahwa senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl memiliki *binding affinity* sebesar -7.4 kkal/mol terhadap COX-1, lebih rendah dibandingkan celecoxib (-10.6 kkal/mol) yang digunakan sebagai kontrol positif (Tabel 4). Celecoxib, meskipun dikenal sebagai penghambat secara selektif pada COX-2, telah dilaporkan mampu berikatan dengan COX-1 dengan afinitas yang signifikan (*docking score* -10.86; ΔGbind -73.89 kkal/mol) (Hawash et al., 2023). Senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl memiliki 83.33% residu asam amino dengan celecoxib, termasuk residu katalitik TYR 385 dan SER 530, yang menunjukkan kemiripan dalam mekanisme ikatan. Namun, ketidakhadiran interaksi dengan ARG120 (yang ditemukan dalam kompleks celecoxib-COX-1 pada studi sebelumnya) menjelaskan *binding affinity* yang lebih rendah. Hal ini dijelaskan oleh Jwaid & Adnan, (2024) bahwa asam amino yang berikatan antara *ligand* dengan protein target mempengaruhi nilai *binding affinity*.

Tabel 4. Hasil Simulasi *Docking* Senyawa Aktif Dengan COX-1 Dan COX-2

Nama Senyawa	PubChem ID	*Binding Affinity* (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino (%)
COX-1 (PDB: 3KK6)				
Trans-Caryophyllene	5281515	-6,7	ILE 523, **VAL 349,** ALA 527	16,66
2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl	5366244	-7,4	LEU 384, TRL 387, PHE 381, **TYR 385**, **LEU 352**, PHE	83,33

			518, ILE 523, **ALA 527**, VAL 116, TYR 355, **VAL 349, LEU 531**	
Kaempferol	5280863	-8,1	**ALA 527, SER 530**, **LEU 352**, **VAL 349**, SER 353, ILE 523, PHE 518	66,66
Gallocatechin	65084	-7,4	SER 353, **VAL 349**, LEU 359, **ALA 527**, **LEU 531, LEU 352**, GLY 526, MET 522, **SER 530**	83,33
Epigallocatechin	72277	-7,3	**LEU 352**, **TYR 385**, **SER 530, ALA 527**, VAL 116, **VAL 349**, LEU 359, **LEU 531**, ARG 120, GLY 526	100
Catechin	9064	-7,8	**LEU 352**, SER 353, GLN 192, HIS 90, SER 516, ILE 523, **ALA 527**	33,33
Epicatechin	72276	-8,1	**SER 530**, **ALA 527**, ILE 523, SER 353, SER 516, GLN 192, **LEU 352**, VAL 249	50
Rutin	5280805	+0,2	ILE 523, **LEU 352**, **ALA 527**, **VAL 349**, GLY 526, LEU 359	50
Vomifoliol	5280462	-5,1	**SER 530**	16,66
Isoquercitin	10813969	-7,4	GLY 526, **ALA 527**, **LEU 531**, **VAL 349**, LEU 359, SER 353, ILE 523, **LEU 352**	66,66
Kaempferol 3-O-rutinoside	5483905	+5,2	**TYR 385**, SER 530, **ALA 527**, ILE 523, MET 522, SER 353, ILE 517, TYR 355, ARG 120, **LEU 531**, **VAL 349**	66,66
Procyanidin B2	122738	+5,6	LEU 359, **VAL 349**, **LEU 531**, **ALA 527**, **LEU 352**, GLY 526, PHE 518, HIS 90, VAL 116	66,66
COX-2 (PDB : 5IKR)				
Trans-Caryophyllene	5281515	-6,1	**ALA 527**, VAL 523, VAL 349, **VAL 116**, **LEU 531**, **LEU 359**	26,66667
2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl	5366244	-6,6	MET 522, **PHE 518**, TYR 385, **LEU 384**, **TRP 387**, SER 530, **ALA 527**, **LEU 352**, VAL 523, **LEU 531**, VAL 349, TYR 355, **VAL 116**, **LEU 359**	53,33333
Kaempferol	5280863	-7,5	**PHE 518**, VAL 349, SER 353, **ALA 527**, **LEU 531**, **SER 530**, TYR 385	26,66667
Gallocatechin	65084	-7,8	TYR 355, **ALA 527**, **GLY 526**, LEU 353, VAL 523,	20

Epigallocatechin	72277	-7,3	MET 522, SER 530, VAL 349, **LEU 531** **LEU 352**, VAL 523, **GLY 526**, VAL 349, **ALA 527**, **LEU 531**, TYR 355, ARG 120	26,66667
Catechin	9064	-7,7	**GLY 526**, **LEU 531**, VAL 349, **ALA 527**, LEU 353, VAL 523, MET 522	20
Epicatechin	72276	-7,5	MET 522, **GLY 526**, **LEU 352**, **ALA 527**, VAL 349, TYR 355, **LEU 531**	26,66667
Rutin	5280805	+21,4	**LEU 359**, **VAL 116**, **VAL 349**, **LEU 531**, **GLY 526**, **ALA 527**, VAL 523	40
Vomifoliol	5280462	-5,3	TYR 355, ARG 120, **LEU 531**, **ALA 527**, **VAL 349**, VAL 523, **GLY 526**, **LEU 352**, SER 530	33,33333
Isoquercitin	10813969	+5,8	VAL 523, **TRP 387**, **SER 353**, **LEU 531**, **VAL 349**, **GLY 526**, TYR 385, **LEU 352**, **ALA 527**, MET 522	46,66667
Kaempferol 3-O-rutinoside	5483905	+40,8	ILE 345, **SER 353**, **VAL 349**, **ALA 527**, ARG 120, PHE 381, SER 530, **GLY 526**, **LEU 352**	33,33333
Procyanidin B2	122738	+86,4	SER 530, TYR 385, PHE 381, **TRP 387**, MET 522, VAL 525, **GLY 526**, **LEU 384**, VAL 523, **ALA 527**, **VAL 349**, **LEU 531**	40

Simulasi *docking* terhadap COX-2 (PDB: 5IKR) menggunakan *mefenamic acid* sebagai kontrol positif menghasilkan nilai *binding affinity* sebesar -8.5 kkal/mol, yang konsisten dengan nilai yang dilaporkan sebelumnya (-8.90 kkal/mol) (Megantara et al., 2018). Senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl menunjukkan *binding affinity* -6.6 kkal/mol dan berinteraksi dengan 14 residu asam amino, dengan 53.33% kesamaan residu asam amino dibandingkan *mefenamic acid*. Kedua senyawa berinteraksi dengan residu kunci TYR 385 dan SER 530, yang merupakan situs penting untuk inhibisi COX-2 (Orlando & Malkowski, 2016).

Meskipun *binding affinity* senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl lebih rendah daripada *mefenamic acid*, interaksinya dengan TYR 385 dan SER 530 menunjukkan mekanisme inhibisi yang mirip dengan inhibitor COX-2 yang diketahui. Persamaan residu asam amino sebesar 53.33% mengindikasikan bahwa senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl menempati bagian dari situs aktif yang sama dengan *mefenamic acid*. Namun, adanya interaksi tambahan dengan residu hidrofobik seperti MET 522,

VAL 523, dan TYR 355 mungkin berkontribusi pada stabilitas kompleks yang berbeda. Temuan ini sejalan dengan penelitian Megantara et al., (2018) yang menunjukkan bahwa interaksi dengan TYR 385 merupakan fitur kunci untuk aktivitas inhibisi COX-2 pada senyawa alami seperti quercetin.

Nilai *binding affinity* yang dihasilkan dari simulasi *docking* bukan alat yang sepenuhnya tepat. Oleh karena itu, sangat disarankan untuk memeriksanya interaksi senyawa aktif dengan protein target. Pengujian *in vitro* atau *in vivo* menjadi salah satu pendekatan yang umum digunakan untuk melihat hasil interaksi senyawa aktif dengan protein target (Hawash et al., 2023).

Hasil Prediksi bioavailabilitas Senyawa Aktif Daun *A.muricata*

Senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl menunjukkan afinitas ikatan terhadap COX-1 (-7.4 kkal/mol) dan COX-2 (-6.6 kkal/mol) dengan kesamaan residu pengikat sebesar 83.33% dan 53.33%. Namun, analisis Ro5 mengungkapkan bahwa senyawa ini memiliki log P sebesar 6.21, yang melebihi batas yang disarankan (Log P < 5), menunjukkan sifat lipofilik yang tinggi (Tabel 5). Nilai log P > 5 umumnya dikaitkan dengan kelarutan air yang rendah dan potensi masalah dalam absorpsi oral serta distribusi sistemik (Pillai & Nair, 2018). Namun, senyawa dengan log P tinggi dapat memiliki *binding affinity* yang kuat terhadap target protein karena interaksi hidrofobik yang dominan, seperti yang terlihat dalam pola ikatan senyawa ini dengan residu hidrofobik di situs aktif COX-2 (misalnya LEU384, VAL349, PHE518).

Tabel 5. Ro5 Senyawa Aktif Daun *A.muricata*

Nama Senyawa	*PubChem ID*	Ro5			
		WM < 500	HBA < 10	HBD < 5	Log P < 5
Trans-Caryophyllene	5281515	204,35	0	0	4,24
2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl	5366244	296,53	1	1	6,21
Kaempferol	5280863	286,24	6	4	1,58
Gallocatechin	65084	306,27	7	6	0,52
Epigallocatechin	72277	306,27	7	6	0,42
Catechin	9064	290,27	6	5	0,83
Epicatechin	72276	290,27	6	5	0,85
Rutin	5280805	610,52	16	10	-1,51
Vomifoliol	5280462	224,30	3	2	1,57
Isoquercitin	10813969	464,38	12	8	-03,4
Kaempferol 3-O-rutinoside	5483905	594,52	15	9	-1,05
Procyanidin B2	122738	578,52	12	10	1,39

Temuan ini menyoroti perlunya optimisasi struktur lebih lanjut untuk meningkatkan profil farmakokinetika senyawa, misalnya dengan penambahan gugus polar atau pengurangan rantai alifatik panjang. Pendekatan seperti *prodrug* atau sistem penghantaran nanoemulsi dapat dipertimbangkan untuk mengatasi masalah kelarutan. Selain itu, uji *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memvalidasi aktivitas inhibisi COX dan toksisitas senyawa ini.

Kesimpulan

Berdasarkan analisis simulasi *docking,* senyawa 2-Hexadecen-1-ol, 3,7,11,15-tetramethyl menunjukkan potensi sebagai inhibitor COX-1 dan COX-2 dengan *binding affinity* sebesar -7,4 kkal/mol pada COX-1 dan -6,6 kkal/mol pada COX-2 serta pola interaksi dengan residu katalitik seperti TYR 385 dan SER 530 pada COX-2 serta residu pembeda selektivitas seperti ILE 523 pada COX-1. Namun, evaluasi parameter farmakokinetika melalui Ro5 mengungkapkan bahwa senyawa ini memiliki lipofilisitas yang tinggi (Log P = 6,21), yang dapat menghambat kelarutan dan absorpsi oral, sehingga perlu dioptimasi. Oleh karena itu, disarankan untuk melakukan modifikasi struktur seperti pengurangan panjang rantai alifatik atau penambahan gugus polar untuk menurunkan nilai Log P. Kemudian, dilanjutkan dengan uji *in vitro* aktivitas inhibisi COX.

REFERENSI

Al Kazman, B. S. M., Harnett, J. E., & Hanrahan, J. R. (2022). Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacological Activities of Annonacae. *Molecules*, *27*(11). https://doi.org/10.3390/molecules27113462

Asbanu, Y. W. A., Wijayati, N., & Kusumo, E. (2019). Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Uji Aktivitas Antioksidannya dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrasil). *Indonesian Journal of Chemical Science*, *8*(3), 1–8.

Bisso, N. B., Njikang Epie Nkwelle, R., Tchuenguem Tchuenteu, R., & Dzoyem, J. P. (2022). Phytochemical Screening, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Seven Underinvestigated Medicinal Plants against Microbial Pathogens. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2022/1998808

Cárdenas, C., Torres-Vargas, J. A., Cárdenas-Valdivia, A., Jurado, N., Quesada, A. R., García-Caballero, M., Martínez-Poveda, B., & Medina, M. Á. (2021). Non-Targeted Metabolomics Characterization Of Annona Muricata Leaf Extracts With Anti-Angiogenic Activity. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *144*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112263

Dash, G. K., Hashim, M. H. Bin, Hassan, A. K. R., & Muthukumarasamy, R. (2021). Pharmacognostic Studies On The Leaves Of *Annona muricata* Linn. *Pharmacognosy Journal*, *13*(1), 241–247. https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.34

Hawash, M., Jaradat, N., Abualhasan, M., Şüküroğlu, M. K., Qaoud, M. T., Kahraman, D. C., Daraghmeh, H., Maslamani, L., Sawafta, M., Ratrout, A., & Issa, L. (2023). Design, Synthesis, Molecular Docking Studies And Biological Evaluation Of Thiazole Carboxamide Derivatives As COX Inhibitors. *BMC Chemistry*, *17*, 1–17. https://doi.org/10.1186/s13065-023-00924-3

Ju, Z., Li, M., Xu, J., Howell, D. C., Li, Z., & Chen, F. E. (2022). Recent Development On COX-2 Inhibitors As Promising Anti-Inflammatory Agents: The past 10 years. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *12*, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.002

Jwaid, M. M., & Adnan, A. A. (2024). In-Silico Design, Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulations, Molecular Mechanics With Generalised Born And Surface Area Solvation Study, And Pharmacokinetic Prediction Of Novel Diclofenac As Anti-Inflammatory Compounds. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*, *8*(3), 108–121. https://doi.org/10.33435/tcandtc.1355772

Lu, S., Jiang, Y., Lv, J., Zou, J., & Wu, T. (2011). Role Of Bridging Water Molecules In GSK3 β -Inhibitor Complexes : Insights From QM/MM , MD , And Molecular Docking Studies. *Journal of Computational Chemistry*, *32*. https://doi.org/10.1002/jcc

Mairing, P. P., & Ariantari, N. P. (2022). Review: Metabolit Sekunder Dan Aktivitas Farmakologi

Tanaman Mangrove *Sonneratia alba*. *Jurnal Farmasi Udayana*, *11*, 1–7. https://doi.org/10.24843/jfu.2022.v11.i01.p01

Megantara, S., Agung Yodha, M. W., Sahidin, I., Diantini, A., & Levita, J. (2018). Pharmacophore Screening And Molecular Docking Of Phytoconstituents In *Polygonum sagittatum* For Cyclooxygenase-2 Inhibitors Discovery. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *11*(1), 83–88. https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.21154

Nolasco-González, Y., Chacón-López, M. A., Ortiz-Basurto, R. I., Aguilera-Aguirre, S., González-Aguilar, G. A., Rodríguez-Aguayo, C., Navarro-Cortez, M. C., García-Galindo, H. S., García-Magaña, M. de L., Meza-Espinoza, L., & Montalvo-González, E. (2022). *Annona muricata* Leaves as a Source of Bioactive Compounds: Extraction and Quantification Using Ultrasound. *Horticulturae*, *8*(7), 1–17. https://doi.org/10.3390/horticulturae8070560

Nuraeni, F., & Sembiring, S. B. B. (2019). Aktivitas Antioksidan Dan Identifikasi Senyawa Ekstrak Jamur Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) Dengan Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS). *Ekologia : Jurnal Ilmiah Ilmu Dasar Dan Lingkungan Hidup*, *19*, 1–8.

Orlando, B. J., & Malkowski, M. G. (2016). Substrate-Selective Inhibition Of Cyclooxygeanse-2 By Fenamic Acid Derivatives Is Dependent On Peroxide Tone. *Journal of Biological Chemistry*, *291*(29), 15069–15081. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.725713

Pillai, L. S., & Nair, B. R. (2018). Molecular Docking Studies Using Sinigrin And Tamoxifen. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, *7*(2), 3217–3221. https://www.phytojournal.com/archives/2018.v7.i2.4021/molecular-docking-studies-using-sinigrin-and-tamoxifen

Puspitasari, R. D., Syahrani, D., Ekasari, M., Erliana, D., & Sazali, A. (2025). Phytochemical Profile And Antidiabetic Potential Of *Annona muricata* Leaf Extract Through LC-HRMS Analysis And In Silico Study. *BIO Web of Conferences*, *198*, 1–15. https://doi.org/10.1051/bioconf/202519802003

Saputra, I. P. B. A., & Sukanty, N. M. W. (2024). Analisis GC-MS Dari Senyawa Bioaktif Ekstrak Etanol Obat Tradisional. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, *12*, 565–576.

Septaningsih, D. A., Yunita, A., Putra, C. A., Suparto, I. H., Achmadi, S. S., Heryanto, R., & Rafi, M. (2021). Phenolics Profiling And Free Radical Scavenging Activity Of Annona Muricata, *Gynura procumbens*, and *Typhonium flagelliforme* Leaves Extract. *Indonesian Journal of Chemistry*, *21*(5), 1140–1147. https://doi.org/10.22146/IJC.62124

Sopian, T., Nashrianto, H., & Iryani, A. (2013). Isolasi Dan Identifikasi Alkaloid Pada Ekstrak Daun Sirsak. *Seminar Nasional Riset Pangan, Obat-Obatan, Dan Lingkungan Untuk Kesehatan*, 1–8.

Suhail, P., Venkatachalam, V. V., Balasubramanian, T., Murali, R., & Renganathan, A. B. L. (2025). Evaluation Of Anticancer Activity Of *Annona muricata* Leaf Targeting FGFR3 And EGFR Receptors Against Bladder And Lung Cancer. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *15*(4), 95–101. https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.224656

Venkanna, A., Subedi, L., Teli, M. K., Lama, P. D., Nangunuri, B. G., Lee, S.-Y., Kim, S. Y., & Kim, M.-H. (2020). Positioning Of An Unprecedented Spiro [5 . 5] Undeca Ring System Into Kinase Inhibitor Space. *Scientific Reports*, 1–17. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78158-9

Vishwakarma, R. K., & Negi, D. . (2022). The Development Of COX-1 And COX-2 Inhibitors : A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *11*, 1–13. https://doi.org//10.13040/IJPSR.0975-8232.11(8).3544-55

Zothantluanga, J. H., & Chetia, D. (2022). A Beginner's Guide to Molecular Docking. *Sciences of Phytochemistry*, *1*(2), 90–93. https://doi.org/10.58920/sciphy01020037

Żwierełło, W., Piorun, K., Skórka-Majewicz, M., Maruszewska, A., Antoniewski, J., & Gutowska, I. (2023). Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(4), 1–17. https://doi.org/10.3390/ijms24043749