

Inhibisi Senyawa Aktif Ekstrak Sirsak (*Annona Muricata*) Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium falciparum* Berdasarkan Studi *In Silico*

*Inhibition of Active Compounds Soursop (*Annona Muricata*) Extract On Plasmodium falciparum' Growth using In Silico Study*

Dedi Adiatma¹, Prawesty Diah Utami^{2*}, Nita Pranitasari³, Annisa Ullya Rasyida⁴

¹Jurusan Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Indonesia

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Indonesia

³Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Indonesia

*e-mail: prawesty.diah@hangtuah.ac.id

Abstrak. Berbagai kandungan senyawa aktif dalam tumbuhan dapat digunakan sebagai obat. Sirsak (*Annona muricata*) tumbuh di wilayah tropis seperti di Indonesia memiliki potensi sebagai obat antimalaria yang baru. Tingginya resistensi dalam pengobatan lini pertama antimalaria artemisinin, menjadikan senyawa aktif sirsak berpotensi menjadi obat antimalaria baru. Jenis penelitian ini merupakan *Experimental Study* dengan pendekatan *in silico*. Penelitian ini menganalisis persiapan bahan senyawa aktif, prediksi potensi senyawa aktif, *molecular docking*, prediksi ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*), dan prediksi toksisitas. Senyawa aktif sirsak yaitu *luteolin*, *anonaine*, *gallic acid*, dan *acetogenin* menunjukkan pengikatan di daerah yang sama dengan artemisinin dalam menghambat β *hydroxyacyl-acyl carrier protein (ACP)-dehydratase* atau FabZ (PDB ID 1Z6B). Hasil penelitian menunjukkan sirsak berpotensi menjadi obat antimalaria. *Acetogenin* dan *luteolin* memiliki nilai *binding affinity* paling tinggi. ADME dan Lipinski senyawa aktif sirsak menunjukkan *luteolin*, *anonaine*, dan *gallic acid* memiliki ADME yang sama baiknya dengan artemisinin, serta berpotensi dijadikan obat oral. Toksisitas senyawa aktif sirsak menunjukkan *luteolin* dan *acetogenin* memiliki LD₅₀ lebih baik dibandingkan kontrol (artemisinin) dengan kelas toksisitas 5 dan 6, sedangkan *anonaine* dan *gallic acid* memiliki LD₅₀ sama dengan kontrol yaitu dengan kelas toksisitas 4. Hasil analisis *binding affinity*, parameter ADME-Lipinski, serta uji toksisitas membuktikan bahwa senyawa bioaktif *anonaine* memiliki potensi yang lebih tinggi dibandingkan ketiga senyawa aktif lainnya.

Kata kunci *in silico*; *Plasmodium falciparum*; *Annona muricata*; β *hydroxyacyl-acyl carrier protein (ACP)-dehydratase* (FabZ).

Abstract. Various active compounds in plants can be used as medicine. Soursop (*Annona muricata*) which grows in tropical areas, such as Indonesia has potential as a new antimalarial drug. High resistance in the first-line artemisinin antimalarial treatment makes the active compound of soursop a potential new antimalarial drug. This research was an experimental Study with an *in silico* study approach. This study analyzed preparation of active compounds, prediction of the potential of active compounds, *molecular docking*, prediction of ADME (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion*), and prediction of toxicity. Active compounds of soursop such as *luteolin*, *anonaine*, *gallic acid*, and *acetogenin* showed binding in the same area as artemisinin in inhibited β *hydroxyacyl acyl carrier protein (ACP)-dehydratase* or FabZ (PDB ID 1Z6B). The results of research showed that soursop had potential as antimalarial drug. *Acetogenin* and *luteolin* had the highest binding affinity values. ADME and Lipinski's role active compounds showed that *luteolin*, *anonaine*, and *gallic acid* had as good ADME as artemisinin and had the potential to be used as oral drugs. The toxicity of the active compounds of soursop showed that *luteolin* and *acetogenin* had a better LD₅₀ than the control (artemisinin) with toxicity classes 5 and 6, while *anonaine* and *gallic acid* had the same LD₅₀ as the control, namely with toxicity class 4. In comparison to the other three active compounds, *anonaine* achieved the requirements the most according to binding affinity analysis, ADME-Lipinski parameters, and toxicity tests.

Keywords: *in silico*; *Plasmodium falciparum*; *Annona muricata*; β *hydroxyacyl acyl carrier protein (ACP)-dehydratase* (FabZ).

PENDAHULUAN

Malaria ialah sebuah penyakit yang sering terjadi pada masyarakat di beberapa negara di dunia dan Indonesia merupakan salah satunya. Pada tahun 2020 yang lalu telah tercatat sekitar 241 juta kasus malaria yang terjadi di 85 negara endemis malaria. Peningkatan terbesar tercatat di negara-negara Asia

dan *World Health Organization* (WHO) di Asia Tenggara (Lempang *et al.*, 2022). Kementerian Kesehatan Indonesia melaporkan bahwa insiden kasus malaria yang dikonfirmasi mencapai hingga 180.000 pada akhir tahun 2018. Angka ini merupakan angka kejadian di 26 kabupaten di seluruh wilayah Indonesia. Insiden malaria didominasi oleh Indonesia bagian timur (Ipa *et al.*, 2020).

Lima spesies yang ditemukan di Indonesia 4 diantaranya dapat menginfeksi dan menyebabkan malaria terhadap populasi manusia yaitu; *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium knowlesi*, dan *Plasmodium malariae*, sedangkan *Plasmodium ovale* sampai sekarang masih belum pernah dilaporkan tercatat kasusnya di Indonesia. Menurut *World Malaria Report* prediksi terjadinya mortalitas akibat malaria adalah 435.000 kematian. Etiologi tersering penyebab malaria di Indonesia adalah dari spesies *P. falciparum* (52%) dan *P. vivax* (38%) (Ipa *et al.*, 2020).

Artemisinin-based combination therapies (ACT) direkomendasikan sebagai antimalaria lini pertama untuk pengobatan penyakit malaria. Pengobatan malaria lini pertama ini mencakup beberapa terapi kombinasi berbasis *derivate artemisinin* (ACT) (Pernaute-Lau *et al.*, 2022). Penggunaan Artemisinin (ART) dalam jangka waktu panjang menyebabkan mekanisme molekuler resistensi ART yang dimediasi protein K13 yang melibatkan penurunan penyerapan/pencernaan hemoglobin dan peningkatan stres seluler. Mutasi gen lain seperti UBP-1 (ubiquitin-binding protein-1), AP-2 μ (adaptor protein-2 μ subunit), dan Falcipain 2a yang mengganggu penyerapan hemoglobin dan pencernaan juga meningkatkan resistensi terhadap ART. Resistensi ART ini juga menyebabkan perkembangan resistensi terhadap obat kombinasi *Artemisinin-based combination therapies* (ACT), yang mengakibatkan penurunan efektifitas penggunaan obat ACT (Siddiqui *et al.*, 2021). Bahkan dengan terapi antimalaria yang memadai dan intensif, angka kematian malaria masih mencapai 15-20%, dan ada defisit neurologis jangka panjang pada pasien yang dinyatakan sembuh (Utami *et al.*, 2020).

Berdasarkan paparan diatas, maka diperlukan alternatif pengobatan yang ditujukan untuk mengatasi resistensi obat antimalaria yang dapat memberikan hasil yang lebih ampuh & efektif dalam mengatasi malaria. Alternatif pengobatan yang bisa dilakukan salah satunya adalah menggunakan bahan alami. Sumber daya alam yang dapat digunakan beraneka macam dan sangat melimpah seperti tumbuhan sirsak (*Annona muricata*) salah satunya.

Hasil riset literatur studi Coria-Téllez *et al.* pada tahun 2018, menyatakan bahwa *Annona muricata* memiliki aktivitas *antiplasmodial* karena kandungan bahan aktifnya seperti *acetogenin*, *anonaine*, senyawa fenol seperti *gallic acid* dan *luteolin* (Coria-Téllez *et al.*, 2018). Mekanisme kerja dari senyawa aktif tersebut sebagai antimalaria belum dideskripsikan secara jelas, sehingga diperlukan eksplorasi lebih dalam mengenai mekanisme kerja senyawa tersebut. Salah satu protein penting dalam metabolisme *P. falciparum* adalah enzim *P. falciparum* β -*hydroxyacyl-ACP dehydratase* (PfFabZ) yang berguna untuk mengkatalisis dehidrasi β -*hydroxyacyl-ACP* menjadi *trans-2-acyl-ACP* dari jalur *fatty acid synthesis*, penghambatan enzim PfFabZ dapat mengganggu pertumbuhan dari *Plasmodium falciparum* (Ganesan *et al.*, 2017).

Berdasarkan fenomena tersebut, sirsak (*Annona muricata*) diharapkan mampu digunakan sebagai terapi alternatif sebagai obat anti malaria. Untuk membuktikan potensi ekstrak sirsak sebagai obat anti malaria, penelitian ini menggunakan metode *in silico* untuk mengetahui kemampuan senyawa ekstrak sirsak (*Annona muricata*) dalam menghambat pertumbuhan *Plasmodium falciparum* melalui jalur penghambatan PfFabZ. Studi *in silico* merupakan riset pendahuluan untuk memprediksi kemampuan antimalaria dari bahan aktif sirsak (*Annona muricata*). Jika penelitian ini terbukti maka akan menjadi dasar serta landasan penelitian *in vivo* dan *in vitro* dari ekstrak sirsak sebagai anti malaria.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan *Experimental Study* dengan metode *in silico* dan dikerjakan di laboratorium Bioinformatika, CV Delta Science, Malang, Jawa Timur, Indonesia sejak April hingga Agustus 2022. Variabel bebas adalah senyawa aktif (*acetogenin*, *anonaine*, *gallic acid*, dan *luteolin*) dalam *Annona muricata*, variabel terikatnya adalah *B-Hydroxyacyl-Acyl Carrier Protein Dehydratase* (FabZ) senyawa yang berfungsi dalam proses sintesis asam lemak yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan dari parasit.

Protein target *P. falciparum* β -*hydroxyacyl-ACP-dehydratase* (FabZ) (PDB ID 1Z6B) diunduh dari *database Protein Data Bank* (Maity *et al.*, 2011). Struktur 3D ligan kontrol dan ligan uji diunduh dari PubChem Database. Ligan kontrol berupa senyawa Arthemisine (PubChem ID 65030) dan senyawa aktif dari sirsak (*Annona muricata*) meliputi *acetogenin* (Pubchem ID 44306490), *anonaine* (Pubchem ID

160597), *gallic acid* (Pubchem ID 370), dan *luteolin* (Pubchem ID 5280445) (National Institute of Health, 2004).

Molecular docking merupakan jenis metode penelitian berbasis *in silico* yang paling efektif untuk memperkirakan interaksi antar molekul dan target biologis. Docking molekul biasanya dilakukan dengan menunjukkan orientasi molekul ligan dalam reseptor dan kemudian menilai komplementaritasnya (Utami & Yudho, 2022). Struktur protein diprediksi sisi aktifnya dengan program *Molegro Virtual Docker 5.0* dengan parameter *Molecular Surface Van der Waals* maksimal 5. Adapun sisi aktif protein FabZ pada grid X=29,42 Å; Y = 36,17 Å; Z=60,27 Å; radius 15. Senyawa dan protein target diinteraksikan dengan program *Molegro virtual docker* dengan grid spesifik yaitu grid sisi aktif (X=29,42 Å; Y = 36,17 Å; Z=60,27 Å; radius 15). Parameter docking dengan *Molegro Virtual Docker* yaitu *Score Function Moldock Score* [Grid]; grid resolution 0.30; algorithm MolDock SE; Number of Runs 10, Max iteration 1500; max population size 50; pose generation energy threshold 100, tries 10 – 30; simplex evolution max steps 300; neighbor distance factor 1.00; multiple pose number of pose 5; energy threshold 0.00; cluster similar poses RMSD threshold 1 (Filgueira, 2019). Visualisasi hasil *docking* menggunakan beberapa program antara lain: *Molegro virtual docking* versi 5, *software* PyMol versi 2.2. serta program *Discovery Studio* versi 21.1.1 (Filgueira, 2019).

Nilai *binding affinity* digunakan untuk memprediksi dari kekuatan suatu interaksi antara ligan dan reseptor yang diteliti, kekuatan interaksi ini dapat diketahui dengan cara menerapkan *docking*. Interaksi antara *ligand* dan reseptor dikatakan makin kuat apabila nilai yang didapat semakin negatif. Senyawa aktif yang diteliti memiliki aktivitas antagonis terhadap protein target, apabila didapatkan hasil senyawa aktif yang diuji mendekati dari nilai kontrol. Protein target *P. falciparum* β - *hydroxyacyl-ACP-dehydratase* (FabZ) (PDB ID 1Z6B) diunduh dari database *Protein Data Bank* (Maity *et al.*, 2011).

Untuk prediksi ADME dapat dianalisis menggunakan *Webserver SWISS ADME* (Swiss Institute of Bioinformatics, 2023), untuk memahami *physicochemical* dan farmakokinetik dari senyawa yang berpotensi digunakan menjadi obat. Untuk memeriksa hasil yang telah didapatkan dapat menggunakan parameter dari Lipinski. Berikut ini merupakan kriteria dari Lipinski (Benet *et al.*, 2016):

1. < 5 *hydrogen bond donors*
2. < 10 *hydrogen bond acceptors* (semua atom nitrogen atau oksigen)
3. Berat molekul < 500 dalton (Lipinski *et al.*, 1997)

Jika senyawa memiliki lebih dari satu parameter yang tidak terpenuhi maka dinyatakan senyawa tidak memenuhi standart Lipinski (Lipinski *et al.*, 2012), yang berarti sifat penyerapan atau permeabilitas senyawa tidak memenuhi sebagai obat per oral. Analisis ADME menilai beberapa parameter seperti sifat kelarutan dalam air, absorpsi gastrointestinal (GI), bioavailabilitas serta kemampuan permeasi melalui *Blood Brain Barrier* (BBB).

Program *Pro-Tox* dari *website* (http://tox.charite.de/protox_II/) digunakan untuk prediksi toksisitas, kadar dosis toksik atau LD₅₀ ditulis dengan nilai satuan mg / kg berat badan. Analisis nilai lethal dose 50 (LD₅₀) merupakan dosis yang dimana 50% dari subjek percobaan meninggal sesudah diberikan senyawa yang diujikan atau nilai tengah dari dosis letal. Kategori toksisitas diinterpretasikan berdasarkan sistem pengelompokan penamaan bahan kimia yaitu *globally harmonized system* (GHS) (Drwal *et al.*, 2021). Toksisitas terdiri dari enam kelas (Tabel 1), yaitu :

Tabel 1. Kategori LD₅₀

Kelas	Dosis toksis / LD ₅₀	Sifat
1	LD ₅₀ ≤ 5 mg/kgBB	Fatal bila tertelan
2	5 mg/kgBB ≤ LD ₅₀ ≤ 50 mg/kgBB	Fatal bila tertelan
3	50 mg/kgBB < LD ₅₀ ≤ 300 mg/kgBB	Beracun bila tertelan
4	300 mg/kgBB < LD ₅₀ ≤ 2.000 mg/kgBB	Berbahaya bila tertelan
5	2.000 mg/kgBB < LD ₅₀ ≤ 5.000 mg/kgBB	Mungkin berbahaya bila tertelan
6	LD ₅₀ > 5.000 mg/kgBB	Tidak berbahaya dan tidak beracun

Keterangan: Nilai LD₅₀ dan interpretasinya, semakin besar nilai LD₅₀ suatu senyawa (semakin besar kelompok kelasnya) maka tingkat keamanan senyawa untuk dikonsumsi makin tinggi.

HASIL

Berdasarkan hasil literatur studi dinyatakan bahwa ke-empat senyawa aktif yang terdapat di *Annona muricata* (sirsak) yaitu *gallic acid*, *anonaine*, *luteolin*, dan *acetogenin* memiliki potensi aktivitas antiplasmodial (Coria-Téllez *et al.*, 2018). Ke-empat struktur senyawa aktif dari sirsak (*Annona muricata*) didapatkan dari web pubchem (National Institute of Health, 2004).

Analisis prediksi zat aktif sirsak terhadap hambatan perkembangan dan pertumbuhan parasit *Plasmodium falciparum* melalui beberapa tahapan: (1) Pengukuran prediksi energi ikatan zat aktif terhadap protein yang diteliti; (2) Prediksi ikatan senyawa dengan reseptor FabZ dengan tehnik *moleccular docking* *Molegro virtual docking* dan *software* PyMol untuk memvisualisasi hasil *moleccular docking* melalui gambaran ikatan protein dan senyawa aktif dalam gambaran dua serta tiga dimensi.

Nilai *binding affinity* digunakan untuk memprediksi dari kekuatan suatu interaksi antara *ligand* dan reseptor yang diteliti, kekuatan interaksi ini dapat diketahui dengan cara menerapkan *docking*. Struktur protein diprediksi sisi aktifnya dengan program *Molegro virtual Docker 5.0* dengan parameter *Molecular surface van der Waals* maksimal 5. Interaksi antara *ligand* dan reseptor dikatakan makin kuat apabila nilai yang didapat semakin negatif. Senyawa aktif yang diteliti memiliki aktivitas antagonis terhadap protein target, apabila didapatkan hasil senyawa aktif yang diuji mendekati dari nilai kontrol. *Docking* dilakukan dengan protein target *P. falciparum* β - *hydroxyacyl-ACP-dehydratase* (FabZ) (PDB ID 1Z6B) diunduh dari database *Protein Data Bank* (Maity *et al.*, 2011) dengan kontrol inhibitor senyawa Artemisine (PubChem ID 65030). Hasil prediksi binding affinity antara senyawa aktif dengan protein target dapat dilihat pada Tabel 2 sebagai berikut :

Tabel 2. Hasil prediksi energi ikatan zat aktif

No	Senyawa	Energi Ikatan (kJ/mol)
1	Artemisin	-238,2
2	Gallic Acid	-151,2
3	Anonaine	-245,4
4	Luteolin	-256,2
5	Acetogenin	-388,2

Keterangan: Nilai prediksi *binding affinity* setiap senyawa aktif *Annona muricata* dan nilai *binding affinity* kontrol (artemisin).

Pada Tabel 2 dapat dilihat hasil docking senyawa *Acetogenin* memiliki *binding affinity* paling rendah (paling negatif) terhadap PfFabz, selanjutnya diikuti dengan *Luteolin*, *Anonaine*, *artemicine* (kontrol), dan *galic acid* secara urut berdasarkan rendahnya nilai *binding affinity*. Nilai *binding affinity* yang semakin rendah menunjukkan semakin kuatnya ikatan antara protein target dengan ligannya. Dari analisis pada tabel 2 dapat dinyatakan bahwa *acetogenin* memiliki kekuatan ikatan dengan protein target (PfFabz) paling kuat dibandingkan kontrol dan tiga senyawa aktif lainnya.

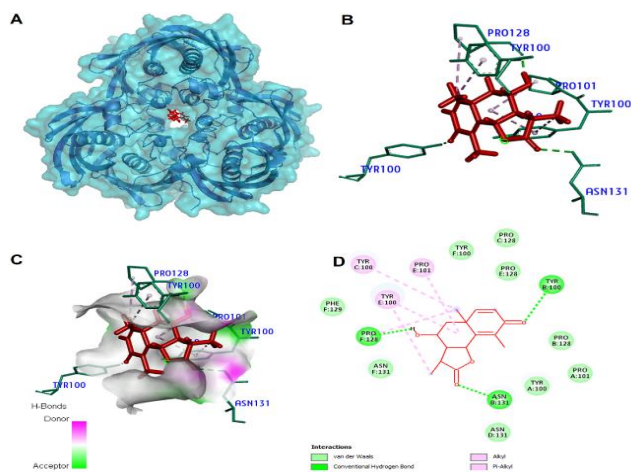
Hasil *docking* (Tabel 3) dengan *Molegro virtual docking* versi 5 digabungkan dengan protein (*superimposed*) menggunakan *software* PyMol versi 2.2. visualisasi *docking* untuk menampilkan tampilan 3D dan 2D serta interaksinya dengan program *Discovery Studio* versi 21.1.1 (Filgueira, 2019.).

Tabel 3. Hasil prediksi ikatan senyawa dengan reseptor

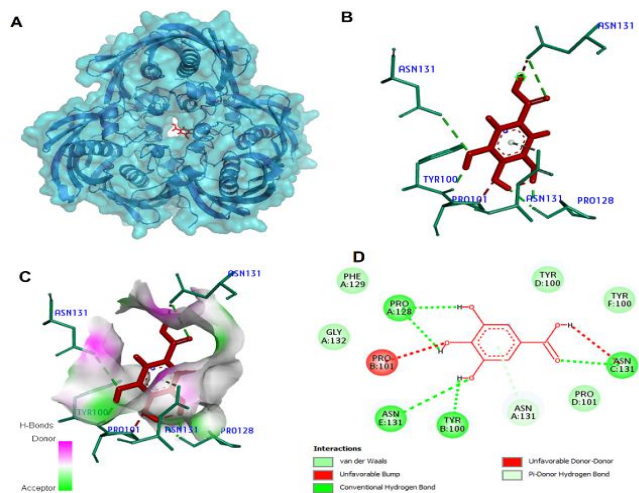
Ligan	Energi ikatan (kJ/mol)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Artemisin	-238,2	TYR100, ASN131, PRO128	PRO101, PRO128, TYR100
Gallic Acid	-151,2	ASN131, PRO128, TYR100	-
Anonaine	-245,4	PRO128, ASN131	TYR100, PRO101, PRO128
Luteolin	-256,2	PRO101	TYR100, PRO101, PRO128
Acetogenin	-388,2	PRO128, TYR100, ARG99, PRO128, TYR100	PRO101, PRO128, ARG99, PRO135, LEU144, PHE102, PHE129, TYR100

Keterangan: residu asam amino yang sama antara artemisinin dengan senyawa aktif *Annona muricata* merupakan data yang ditekankan/bold.

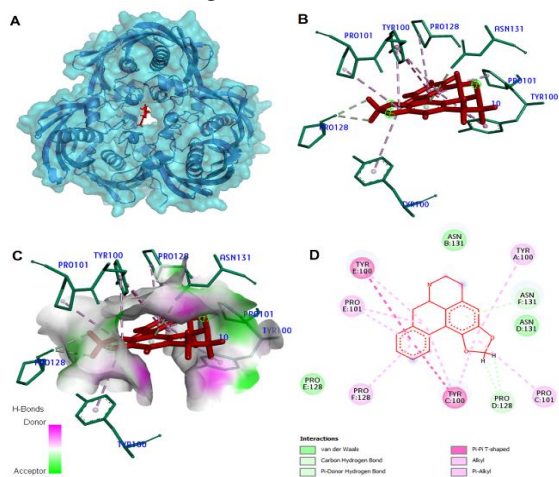
Web *SWISS ADME* (<http://www.swissadme.ch/index.php>) digunakan untuk prediksi ADME (Swiss Institute of Bioinformatics, 2023). Parameter Lipinski digunakan untuk meninjau hasil ADME (Tabel 4). ADME ini memiliki tujuan untuk mengetahui penilaian farmakokinetik obat yang dipilih merupakan langkah penting dalam proses pengembangan obat (Lipinski *et al.*, 1997; Morcoss *et al.*, 2020).



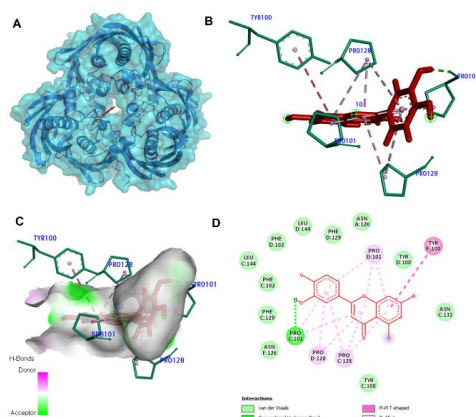
Gambar 1. Interaksi antara Artemisinin dengan PfFabZ. Keterangan: A - B. Tampilan 3D Kompleks ligand - protein, C. profil ikatan hidrogen, D. Tampilan 2D kompleks ligand - Protein, protein *P. falciparum* β -hydroxyacyl-ACP-dehydratase (PfFabZ) ditunjukkan dengan warna hijau, sedangkan senyawa/ligand ditunjukkan dengan warna merah.



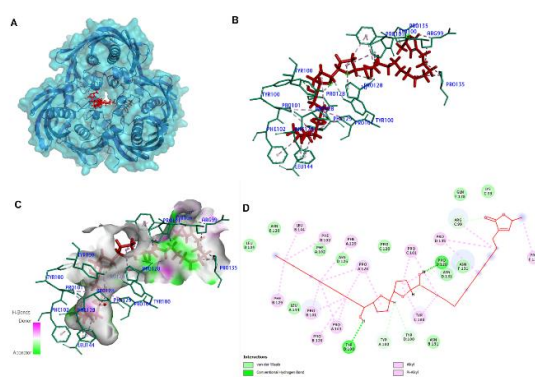
Gambar 2. Interaksi antara Gallic acid dengan PfFabZ. Keterangan: A - B. Tampilan 3D Kompleks ligand - protein, C. profil ikatan hidrogen, D. Tampilan 2D kompleks ligand - Protein, protein *P. falciparum* β -hydroxyacyl-ACP-dehydratase (PfFabZ) ditunjukkan dengan warna hijau, sedangkan senyawa/ligand ditunjukkan dengan warna merah.



Gambar 3. Interaksi antara Annonaine dengan PfFabZ. Keterangan: A - B. Tampilan 3D Kompleks ligand - protein, C. profil ikatan hidrogen, D. Tampilan 2D kompleks ligand - Protein, protein *P. falciparum* β -hydroxyacyl-ACP-dehydratase (PfFabZ) ditunjukkan dengan warna hijau, sedangkan senyawa/ligand ditunjukkan dengan warna merah.



Gambar 4. Interaksi antara *Luteolin* dengan PfFabZ. Keterangan: A – B. Tampilan 3D Kompleks ligand – protein, C. profil ikatan hidrogen, D. Tampilan 2D kompleks ligand – Protein, protein *P. falciparum* β - *hydroxyacyl-ACP-dehydratase* (PfFabZ) ditunjukkan dengan warna hijau, sedangkan senyawa/ligand ditunjukkan dengan warna merah.



Gambar 5. Interaksi antara *Acetogenin* dengan PfFabZ. Keterangan: A – B. Tampilan 3D Kompleks ligand – protein, C. profil ikatan hidrogen, D. Tampilan 2D kompleks ligand – Protein, protein *P. falciparum* β - *hydroxyacyl-ACP-dehydratase* (PfFabZ) ditunjukkan dengan warna hijau, sedangkan senyawa/ligand ditunjukkan dengan warna merah.

Tabel 4. Hasil prediksi Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi (ADME) & Lipinski

Senyawa	Artemisin	Luteolin	Anonaine	Gallic Acid	Acetogenin
Keterangan					
Berat Molekul (g/mol)	262.30	286.24	265.31	170.12	606.92
Hydrogen Bond Acceptors	4	6	3	5	6
Hydrogen Bond Donors	1	4	1	4	2
Jumlah atom	19	21	20	12	43
Kelarutan air	Mudah larut	Mudah larut	Cukup larut	Mudah larut	Sulit larut
GI Absorption	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Tinggi	Rendah
BBB permeant	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
Bioavailability	0.55	0.55	0.55	0.56	0.17

Lipinski's Rule of five :

1. < 5 hydrogen bond donors, 2. < 10 hydrogen bond acceptors, 3. Berat molekul < 500 dalton

Keterangan: Analisis ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme & Ekskresi), dan kriteria Lipinski dari senyawa aktif *Annona muricata* dan kontrol (artemisinin).

Hasil analisis ADME dan Lipinski pada Tabel 4 menunjukkan bahwa 3 senyawa aktif *Annona muricata* (sirsak) yaitu *luteolin*, *anonaine*, dan *gallic acid* memenuhi semua kriteria Lipinski, sedangkan *acetogenin* memenuhi dua parameter Lipinski namun ada satu parameter yang tidak memenuhi, yaitu memiliki berat molekul yang melebihi 500 dalton. Sesuai dengan standart interpretasi Lipinski yang menyatakan jika lebih dari satu parameter tidak terpenuhi, maka senyawa aktif dinyatakan tidak memenuhi standar kemiripan obat per oral (Lipinski *et al.*, 2012).

Webserver Pro-Tox (http://tox.charite.de/protox_II/) digunakan untuk memprediksi toksisitas senyawa aktif sirsak (*Annona muricata*), dengan parameter dosis toksik atau Lethal Dose 50 (LD₅₀) dalam mg / kg berat badan dan kelas toksisitas sesuai dengan system klasifikasi pelabelan bahan kimia yaitu *globally harmonized system* (GHS) (Drwal *et al.*, 2021). Hasil prediksi toksisitas dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil prediksi toksisitas

Senyawa	Artemisin	Luteolin	Anonaine	Gallic Acid	Acetogenin
Prediksi LD ₅₀ (mg/kgBB)	900	3.919	450	2.000	11.210
Prediksi Toksisitas (kelas)	4	5	4	4	6

Keterangan: Analisis prediksi toksisitas dari senyawa aktif *Annona muricata* dan kontrol (artemisin).

Hasil prediksi toksisitas pada Tabel 5 menyatakan bahwa *acetogenin* merupakan senyawa aktif yang paling aman dengan LD₅₀ 11.210 mg/kgBB yang termasuk dalam kelas 6 yaitu kelas yang paling aman untuk digunakan, dilanjutkan dengan *luteolin*, *galic acid*, dan *anonaine* dari urutan tertinggi sampai terendah.

PEMBAHASAN

Studi literatur menunjukkan bahwa *Annona muricata* mengandung beberapa senyawa aktif yang berpotensi sebagai *antiplasmodial* yaitu *gallic acid*, *anonaine*, *luteolin*, dan *acetogenin* (Coria-Téllez *et al.*, 2018). Penelitian *in vitro* yang mendukung hipotesis tersebut menyatakan bahwa *Annona muricata* memiliki efek *antiplasmodial* dengan *inhibitory concentration* 50/ IC₅₀ < 10 µg/ml dan tidak menunjukkan efek sitotoksik (Yamthe *et al.*, 2015). Studi lain menyebutkan bahwa isolasi *anonaine* dari buah *Annona muricata* mempunyai efek *antiplasmodial* dengan sitotoksitas yang rendah (Graziose *et al.*, 2011). Studi *in vitro* lain membuktikan bahwa *gallic acid* juga terbukti memiliki aktivitas *antimalaria moderate* yang dikaitkan aktivitas antioksidan kuat dari senyawa tersebut (Ndjoka *et al.*, 2012). Studi *in vitro* yang dilakukan Rakotomanga *et al.* (2004), membuktikan bahwa senyawa acetogenin memiliki potensi sebagai *antiplasmodial* melalui efek inhibisi *P.falciparum adenylate translocase* (Rakotomanga *et al.*, 2004). Mekanisme kerja ke-empat senyawa aktif tersebut untuk menghambat perkembangan *P.falciparum* belum diketahui, sehingga diperlukan eksplorasi lebih dalam mengenai mekanisme kerjanya.

Analisis kekuatan antara ligan dan reseptor dinilai menggunakan nilai *binding affinity* berdasarkan program *Molegro virtual Docker 5* (Tabel 2). Nilai *binding affinity* digunakan untuk memprediksi dari kekuatan suatu interaksi antara ligan dan reseptor yang diteliti, kekuatan interaksi ini dapat diketahui dengan cara menerapkan *docking*. Interaksi antara ligan dan reseptor dikatakan makin kuat apabila nilai yang didapat semakin negatif. Senyawa aktif yang diteliti memiliki aktivitas antagonis terhadap protein target, apabila didapatkan hasil senyawa aktif yang diuji mendekati dari nilai kontrol (Du *et al.*, 2016). Senyawa kontrol dalam analisis *in silico* adalah artemisin, karena artemisin merupakan obat standart / lini pertama yang digunakan untuk berbagai tipe infeksi malaria (Pernaute-Lau *et al.*, 2022). Artemisin yaitu sebagai senyawa kontrol memiliki nilai *binding affinity* sebesar -238.2 kJ/mol. *Acetogenin* memiliki nilai *binding affinity* lebih baik dari artemisin yaitu -388.2 kJ/mol. Nilai *binding affinity* Luteolin juga lebih baik dari artemisin yaitu -256.2 kJ/mol. *Anonaine* juga memiliki energi ikatan yang lebih tinggi dari artemisin dengan nilai -245.4 kJ/mol. *Gallic Acid* memiliki nilai *binding affinity* terkecil yaitu dengan nilai -151,2 kJ/mol. Nilai *binding affinity* dari 3 senyawa aktif *Annona muricata* memiliki hasil yang lebih besar dari artemisin (kontrol), hanya *Gallic acid* yang memiliki nilai lebih kecil dari senyawa kontrol artemisin, sehingga ketiga senyawa dari *A.muricata* memiliki ikatan yang lebih besar daripada artemisin. Gaya *Van der Waals* antara kedua molekul serta interaksi antar molekul non-kovalen seperti ikatan hidrofobik dan hidrogen mempengaruhi besaran *binding affinity* atau afinitas ikatan protein dan senyawa aktif. Keberadaan molekul lain juga mempengaruhi afinitas pengikatan antara ligan dan molekul targetnya. Hasil penelitian yang menganalisis *binding affinity* senyawa aktif *Annona muricata* terhadap protein PfFabZ belum ada, sehingga tidak dapat dilakukan perbandingan dengan hasil penelitian lainnya.

Efek *anti-plasmodium* merupakan salah satu perhatian khusus karena kebutuhan obat antimalaria di daerah tropis. Senyawa aktif yang terdapat didalam ekstrak *Annona muricata* (sirsak) telah menunjukkan penghambatan terhadap parasit ini secara *in vitro* tetapi dengan efektivitas yang lebih rendah daripada obat terapi lini pertama dari malaria yaitu chloroquine dan artemisinin (Coria-Téllez *et al.*, 2018).

Senyawa aktif pada *Annona muricata* yang digunakan pada penelitian ini ditemukan memiliki banyak kemiripan ikatan dengan senyawa kontrol (artemisin) (Tabel 3). *Gallic acid* mempunyai 4 ikatan pada residu sisi aktif di protein FabZ yang mirip dengan artemisin, yaitu pada residu ASN131, PRO128, TYR100, dan PRO101. *Anonaine* mempunyai 4 ikatan pada residu sisi aktif di protein FabZ yang mirip dengan artemisin, yaitu pada residu PRO128, ASN131, TYR100, dan PRO101. Luteolin mempunyai 3 ikatan pada residu sisi aktif di protein FabZ yang mirip dengan artemisin, yaitu pada residu PRO101, PRO128, dan TYR100. *Acetogenin* mempunyai 3 ikatan pada residu sisi aktif di protein FabZ yang mirip dengan artemisin, yaitu pada residu PRO128, TYR100, dan PRO101. Berdasarkan sisi aktif yang diikat, keempat senyawa bioaktif *Annona* menunjukkan pengikatan di daerah yang sama dengan artemisin, mengindikasikan ke-empat senyawa tersebut menghambat FabZ dengan mekanisme yang sama dengan artemisin.

Berdasarkan dari hasil ikatan yang terbentuk pada sisi aktif yang diikat, keempat senyawa bioaktif dari *Annona muricata* berpotensi menjadi inhibitor pada reseptor protein *B-Hydroxyacyl-Acyl Carrier Protein Dehydratase* (FabZ) sama seperti artemisin (kontrol) (Gambar 1-5). *Acetogenin* memiliki jumlah *binding affinity* yang paling tinggi serta memiliki 3 ikatan residu sisi aktif yang sama dengan artemisin, dilanjutkan oleh *luteolin*, lalu *anonaine* pada urutan ke 3 dalam jumlah *binding affinity* namun *anonaine* memiliki 4 ikatan residu sisi aktif yang sama seperti artemisin, dan pada urutan ke 4 *gallic acid* dengan 4 ikatan residu aktif yang sama seperti artemisin. Jika senyawa bioaktif makin banyak memiliki residu sisi aktif maka ikatan yang dibentuk makin stabil sehingga ikatan yang terbentuk makin kuat. Kemiripan ikatan residu sisi aktif antara ligan uji dengan ligan kontrol terhadap protein target, mempunyai arti bahwa ligan yang diuji memiliki kemiripan aktivitas dengan ligan kontrol (artemisin) (Nursamsiar *et al.*, 2020).

Terdapat berbagai cara untuk pemberian obat, namun pemberian obat secara per oral menjadi pilihan utama karena alasan kenyamanan dan kepatuhan bagi pasien, harga produksi yang lebih murah serta bentuk sediaan yang lebih fleksibel. Hal tersebut menjadi alasan bagi suatu senyawa aktif yang akan dikembangkan menjadi obat wajib memiliki bioavailabilitas yang tinggi. Bioavailabilitas merupakan parameter yang menunjukkan kecepatan suatu senyawa mencapai peredaran darah sistemik dalam bentuk aktif. Karakteristik bioavailabilitas suatu obat per oral dipengaruhi oleh dua sifat yaitu sifat kelarutan dan permeabilitasnya (Labibah and Rusdiana, 2022).

Lipinski's rules (Tabel 4) merupakan parameter aturan agar senyawa dapat dinyatakan berpotensi sebagai obat oral aktif. Dalam peraturan Lipinski senyawa harus memiliki kriteria dibawah ini agar dapat berpotensi sebagai obat oral aktif (Lipinski *et al.*, 1997; Ivanović *et al.*, 2020.):

1. Senyawa yang digunakan tidak mempunyai berat molekul > 500 Dalton (Da)
2. Senyawa yang digunakan tidak mempunyai > 5 donor ikatan hidrogen
3. Senyawa yang digunakan tidak mempunyai > 10 akseptor ikatan hydrogen (Lipinski *et al.*, 1997)

Pada semua senyawa *Annona muricata* (Tabel 4), 3 diantaranya memenuhi semua kriteria Lipinski yaitu *luteolin*, *anonaine*, dan *gallic acid*, sedangkan *acetogenin* tidak memenuhi satu kriteria Lipinski karena memiliki berat molekul > 500 dalton yaitu sebesar 606.92 g/mol. Suatu senyawa dengan berat molekul lebih besar dari 500 dalton, tidak akan mampu melewati membran sel sehingga dapat dinyatakan memiliki permeabilitas yang buruk (Lipinski *et al.*, 1997). *Acetogenin* hanya memiliki satu kriteria yang tidak sesuai dengan *Lipinski's rules*, namun memenuhi standart Lipinski lainnya. Sesuai dengan kriteria kemiripan obat Lipinski, bahwa senyawa tidak boleh memiliki lebih dari satu ketidak sesuaian standart (Lipinski *et al.*, 2012), sehingga dapat disimpulkan keempat senyawa aktif *Annona muricata* memenuhi *Lipinski's rules*.

Kriteria ADME dalam penelitian ini meliputi sifat kelarutan air, absorpsi gastrointestinal (GI), bioavailability yang tinggi dan permeasi *Blood Brain Barrier* (BBB) (Tabel 4). Sifat larut dalam air menjadi faktor penentu kemampuan suatu senyawa aktif mencapai protein target. Jika senyawa aktif memiliki kelarutan tinggi dalam air, maka sulit untuk masuk menembus membran sel yang tersusun dari lipid. Di sisi lain, jika senyawa aktif tidak larut air maka akan sulit untuk di distribusikan di sirkulasi sistemik. Parameter absorpsi GI sangat penting bagi obat per oral, karena proses distribusi obat oral melalui gastrointestinal, dan diabsorpsi oleh usus halus untuk kemudian diedarkan melalui aliran darah menuju target. Bioavailabilitas menjadi parameter yang menggambarkan kecepatan suatu senyawa

mencapai peredaran darah sistemik dalam bentuk aktif, Obat per oral wajib memiliki bioavailabilitas tinggi untuk menghasilkan efek terapeutik. Parameter terakhir adalah sifat permeasi/kemampuan senyawa untuk menembus sawar otak atau BBB, parameter ini wajib dipenuhi untuk obat yang target kerjanya di sistem syaraf pusat (Arief and Hairunnisa, 2022; Labibah and Rusdiana, 2022).

Luteolin dan *gallic acid* merupakan senyawa yang mudah larut air, *anonaine* memiliki tingkat kelarutan air sedang, sedangkan senyawa *acetogenin* memiliki tingkat kelarutan air yang rendah (Tabel 4). Kelarutan senyawa dalam air adalah salah satu sifat fisikokimia penting untuk mengoptimalkan rangkaian kimia. Kandidat obat umumnya wajib memiliki kelarutan di atas 10 μM untuk memfasilitasi pengujian praklinis (Fink *et al.*, 2020). Penelitian ini tidak mengukur sifat kelarutan secara kuantitatif, namun hanya secara kualitatif (mudah, cukup dan sangat larut air), sehingga tidak diketahui apakah senyawa memenuhi kelarutan di atas 10 μM . Dari hasil prediksi sifat kelarutan keempat senyawa menunjukkan bahwa *luteolin*, *gallic acid*, *anonaine* mempunyai sifat kelarutan yang lebih baik dibandingkan *acetogenin*, sehingga diperlakukan penelitian lebih lanjut tentang sifat kelarutan keempat senyawa menggunakan metode pengukuran yang lebih detail dan spesifik.

Salah satu standart pengembangan obat per oral adalah memiliki sifat dapat absorpsi di GI yang baik dan bioavailabilitas yang tinggi (Arief and Hairunnisa, 2022). Hasil studi pada Tabel 4 menunjukkan bahwa *luteolin*, *anonaine*, dan *gallic acid* memenuhi kriteria tersebut, di sisi lain *acetogenin* memiliki *GI absorption* dan bioavailabilitas yang rendah. Berdasarkan hasil tersebut ketiga senyawa aktif (*luteolin*, *gallic acid*, *anonaine*) memiliki kesempatan lebih besar untuk dikembangkan menjadi obat per oral dimasa depan. Analisis farmakokinetik yang kurang baik dari *acetogenin* selaras dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa untuk memperbaiki sifat kelarutan, absorpsi dan bioavailabilitas *acetogenin* dapat dicapai dengan membuatnya dalam sediaan nanopartikel dan larutan *micelle* (Durán *et al.*, 2021). Faktor yang mempengaruhi sifat absorpsi GI dan bioavailabilitas suatu obat tidak hanya faktor struktur senyawa aktif saja, tetapi di pengaruhi berbagai faktor eksternal seperti volume cairan usus, jenis formulasi obat, penggunaan obat *proton pump inhibitor* (PPI), penyakit penyerta, perbedaan usia dan jenis kelamin. Sebagian besar faktor eksternal lain yang memerlukan penelitian lanjut yang lebih mendalam, atau studi klinis khusus, untuk mengklarifikasi pengaruhnya pada penyerapan obat (Vinarov *et al.*, 2021).

Hasil studi ini menyimpulkan bahwa tiga senyawa aktif *Annona muricata* meliputi *luteolin*, *gallic acid*, dan *anonaine* memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat per oral. *Acetogenin* kurang memenuhi standart untuk dikembangkan sebagai obat per oral, namun tidak menutup kemungkinan dengan berbagai modifikasi terhadap sediaan obat dapat memperbaiki karakteristik *acetogenin* sehingga dapat dikembangkan sebagai obat per oral. Senyawa aktif *anonaine* memiliki persamaan sifat dengan ligan kontrol artemisin yaitu kemampuan untuk menembus sawar darah di sistem syaraf pusat (BBB), sehingga berpotensi dikembangkan sebagai regimen baru antimalaria.

Prediksi toksisitas pada Tabel 5 dapat diukur melalui penghitungan LD_{50} suatu senyawa aktif. LD_{50} mengacu pada besaran dosis senyawa aktif yang mampu membunuh 50 % hewan coba. Semakin besar angka LD_{50} suatu senyawa maka semakin rendah sifat toksisitasnya (Drwal *et al.*, 2021). Pada uji ini, senyawa *acetogenin* memiliki LD_{50} yang paling tinggi yaitu 11.210 mg/kgBB dengan kelas toksisitas 6 yang merupakan kelas tidak beracun atau paling aman, bahkan lebih tinggi dari LD_{50} dari senyawa kontrol (artemisin) yang hanya sebesar 900 mg/kgBB dengan kelas toksisitas 4. Hasil ini selaras dengan penelitian *in vitro* dan *in vivo acetogenin* sebagai anti-malaria menunjukkan bahwa pemberian obat oral ke tikus dalam dosis terapeutik tidak menunjukkan tanda - tanda toksisitas (Mfopa *et al.*, 2017).

Senyawa *luteolin* dan *gallic acid* (Tabel 5) juga memiliki LD_{50} yang cukup tinggi, *luteolin* dengan LD_{50} 3.919 mg/kgBB dan kelas toksisitas 5; *gallic acid* mempunyai LD_{50} 2.000 dengan kelas toksisitas 4. Kedua senyawa ini memiliki LD_{50} yang lebih tinggi dibandingkan kontrol (artemisin), sehingga penggunaanya relatif aman. Hasil prediksi toksisitas menggunakan *web-server* pada studi lain menunjukkan bahwa *gallic acid* tidak menyebabkan toksisitas oral akut, karsinogenisitas, dan tidak beracun bagi sel hati (Umar *et al.*, 2021). Hasil studi lain menyimpulkan secara *in vitro* maupun *in vivo*, *luteolin* ini dapat digunakan menjadi obat sesuai dengan dosis dan kebutuhan (Ali *et al.*, 2019).

Senyawa *anonaine* (Tabel 5) memiliki LD_{50} paling rendah dari senyawa lainnya yaitu dengan jumlah 450 mg/kgBB dengan kelas toksisitas 4, meskipun lebih rendah dari senyawa yang lainnya dan senyawa kontrol, senyawa ini masih dalam kategori yang sama dengan senyawa kontrol yaitu kelas toksisitas 4 (berbahaya jika tertelan) dan masih berpotensi dimanfaatkan sebagai obat. Hasil penelitian ini selaras dengan studi sebelumnya yang menyatakan bahwa studi *in-vitro* terhadap *anonaine* terbukti mempunyai efek antiplasmodial terhadap *Plasmodium falciparum* dengan hasil yang signifikan dan memiliki sifat sitotoksitas sedang (Gontijo *et al.*, 2019).

Secara garis besar dapat dinyatakan bahwa ke-empat senyawa *Annona muricata* mempunyai tingkat toksisitas yang sedang dan rendah serta memiliki potensi untuk pengembangan bahan obat antimalaria lebih lanjut.

SIMPULAN

Senyawa aktif *Annona muricata* (sirsak) yaitu *luteolin*, *anonaine*, *gallic acid*, dan *acetogenin* terbukti mampu menghambat β -hydroxyacyl-ACP dehydratase enzyme of *Plasmodium falciparum* (PfFabZ) dengan mekanisme yang sama dengan artemisin. Berdasarkan keseluruhan analisis nilai binding affinity, ADME-Lipinski (farmakokinetik), uji toksisitas, menunjukkan bahwa keempat senyawa aktif aman untuk dikonsumsi, dan senyawa aktif *anonaine* memiliki keunggulan lebih banyak karena kemampuannya menembus BBB dibandingkan tiga senyawa aktif lainnya. Namun *luteolin* dan *gallic acid* juga berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan obat, sedangkan *acetogenin* membutuhkan beberapa modifikasi bentuk sediaannya untuk memperbaiki karakteristik farmakokinetik dari senyawa tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali F, Rahul, Jyoti S, Naz F, Ashafaq M, Shahid M, and Siddique YH, 2019. Therapeutic Potential Of *Luteolin* In Transgenic Drosophila Model Of Alzheimer's Disease. *Neuroscience Letters*; 692: 90-99.
- Arief I and Hairunnisa H, 2022. Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian In Silico. *Jambura Journal of Chemistry*; 4(2):1-11.
- Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, & Oprea TI, 2016. the Rule of 5 and drugability. In *Advanced Drug Delivery Reviews*; 101 : 89-98.
- Coria-Téllez AV, Montalvo-González E, Yahia EM, and Obledo-Vázquez EN, 2018. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry*; 11(5):662-691.
- Drwal M, Banerjee P, Wettig M, Erehman J, Dunkel M, and Preissner Robert 2021. ProTox II-Prediction of Toxicity of Chemicals. Diakses pada 11 Juni 2023 pada http://tox.charite.de/prottox_II/
- Du X, Li Y, Xia YL, Ai SM, Liang J, Sang P, Ji XL, and Liu SQ, 2016. Insights into protein-ligand interactions: Mechanisms, models, and methods. *International Journal of Molecular Sciences* ; 17(2):1-34.
- Durán AG, Gutiérrez MT, Mejías FJR, Molinillo JMG, and Macías FA , 2021. An overview of the chemical characteristics, bioactivity and achievements regarding the therapeutic usage of acetogenins from *annona cherimola* mill. *Molecules*; 26(10):1-19.
- Filgueira de Azevedo Jr W, 2019. Docking Screens for Drug Discovery. <http://www.springer.com/series/7651>
- Fink C, Sun D, Wagner K, Schneider M, Bauer H, Dolgos H, Mäder K, and Peters SA, 2020. Evaluating the Role of Solubility in Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Drugs Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 107(3): 650-661.
- Ganesan A, Coote ML, and Barakat K, 2017. Molecular 'time-machines' to unravel key biological events for drug design. *Wiley Interdisciplinary Reviews Computational Molecular Science*; 7(4): 54-60.
- Gontijo DC, Brandão GC, Nascimento MFAD, and Braga de Oliveira A, 2019. Antiplasmodial Activity And Cytotoxicity, Isolation Of Active Alkaloids, And Dereplication Of *Xylopia sericea* Leaves Ethanol Extract By UPLC-DAD-ESI-MS/MS. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*; 71(2):260-269.
- Graziose R, Rathinasabapathy T, Lategan C, Poulev A, Smith PJ, Grace M, Lila MA, and Raskin I, 2011. Antiplasmodial activity of aporphine alkaloids and sesquiterpene lactones from *Liriodendron tulipifera* L. *J Ethnopharmacol*; 133(1):26-30.
- Ipa M, Laksono AD, Astuti EP, Prasetyowati H, and Hakim L, 2020. Predictors of malaria incidence in rural eastern Indonesia. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*; 14(4): 3105-3111.
- Ivanović V, Rančić M, Arsić B, and Pavlović A, 2020. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Popular Scientific Article*; 3(1):171-177.
- Labibah L dan Rusdiana T. (2022). Hubungan Jenis Kelamin terhadap Eksipien Farmasi dalam Mempengaruhi Bioavailabilitas Obat. *Majalah Farmasetika*, 7(3): 176.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, and Feeney PJ, 1997. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 23: 3-25
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, and Feeney PJ, 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 64: 4-17.
- Lempang MEP, Dewayanti FK, Syahrani L, Permana DH, Malaka R, Asih PBS, dan Syafruddin D, 2022. Primate malaria: An emerging challenge of zoonotic malaria in Indonesia. *One Health*; 8(14): 100389.
- Maity K, Venkata BS, Kapoor N, Surolia N, Surolia A, and Suguna K, 2011. Structural basis for the functional and inhibitory mechanisms of β -hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase (FabZ) of *Plasmodium falciparum*. *Journal of Structural Biology*; 176(2): 238-249.

- Mfopa AN, Derick C, Mbouna J, Yamthe LR, Aimée M, Tchuenta T, Toghueo RM, Valere P, Fokou T, Aimée E, Kemgne M, Kamkumo RG, and Boyom FF, 2017. *In Vitro And In Vivo Antiplasmodial Activity Of Extracts From Polyalthia Suaveolens, Uvaria Angolensis And Monodora Tenuifolia (Annonaceae)*. *International Journal Of Biological And Chemical Sciences*; 11(1): 118-130
- Morcoss MM, Abdelhafez ESMN, Ibrahim RA, Abdel-Rahman HM, Abdel-Aziz M, and Abou El-Ella DA, 2020. Design, synthesis, mechanistic studies and in silico ADME predictions of benzimidazole derivatives as novel antifungal agents. *Bioorganic Chemistry*; 101: 103956.
- National Institute of Health, 2004. Pubchem : An Open Chemistry Database. Diakses pada 15 September 2022 pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Ndjonka D, Bergmann B, Agyare C, Zimbres FM, Lüersen K, Hensel A, Wrenger C, and Liebau E , 2012. In vitro activity of extracts and isolated polyphenols from West African medicinal plants against *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Res*; 111(2): 827-834.
- Nursamsiar N, Mangande MM, Awaluddin A, Nur S, and Asnawi A, 2020. In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*; 7(1), pp.29-37.
- Pernaute-Lau L, Camara M, Nóbrega de Sousa T, Morris U, Ferreira MU, and Gil JP, 2022. An update on pharmacogenetic factors influencing the metabolism and toxicity of artemisinin-based combination therapy in the treatment of malaria. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*; 18(1): 39-59.
- Siddiqui FA, Liang X, and Cui L, 2021. Plasmodium falciparum resistance to ACTs: Emergence, mechanisms, and outlook. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*; 16: 102-118.
- Swiss Institute of Bioinformatics, 2023. SwissADME : A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-likeness, and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. Diakses pada 11 Juni 2023 pada <http://www.swissadme.ch/index.php>
- Umar HI, Siraj B, Ajayi A, Jimoh TO, and Chukwuemeka PO , 2021. Molecular Docking Studies Of Some Selected Gallic Acid Derivatives Against Five Non-Structural Proteins Of Novel Coronavirus. *Journal Of Genetic Engineering And Biotechnology*; 19(16):1-14.
- Utami P, Hadi U, Dachlan YP, Suryokusumo G, dan Fitri LE, 2020. Hyperbaric Oxygen Exposure Reduces ICAM-1 And HIF-1 α Expression in Brain Endothelial Cells from Experimental Cerebral Malaria Mice. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*; 14(4):3347-3352.
- Utami PD dan Yudho RV, 2022. Antimalarial activity prediction analysis of *Sticophus hermanni* on *Plasmodium falciparum* hexose transporter (*PfHT1*). *International Journal of Health Sciences*; 6(S10): 134-152.
- Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, Allegaert K, Basit AW, Braeckmans M, Ceulemans J, Corsetti M, Griffin BT, Grimm M, Keszthelyi D, Koziolk M, Madla CM, Matthys C, McCoubrey LE, Mitra A, Reppas C, Stappaerts J, Steenackers N, Trevaskis NL, Vanuysel T, Vertzoni M, Weitschies W, Wilson C, Augustijns P., 2021. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 162(105812):1-33.
- Yamthe L, Fokou P, Mbouna C, Keumoe R, Ndjakou B, Djouonzo P, Mfopa A, Legac J, Tsabang N, Gut J, Rosenthal P, and Boyom F, 2015. Extracts from *Annona Muricata* L. and *Annona Reticulata* L. (Annonaceae) Potently and Selectively Inhibit *Plasmodium falciparum*. *Medicines*; 2(2): 55-66.

Article History:

Received: 26 Januari 2023

Revised: 27 Juni 2023

Available online: 7 Juli 2023

Published: 20 September 2023

Authors:

Dedi Adiatma, Jurusan Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl.Gadung 1, Jagir, Wonokromo, 60111, Indonesia, e-mail: deddydeddy28@gmail.com

Prawesty Diah Utami, Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl.Gadung 1, Jagir, Wonokromo, 60111, Indonesia, e-mail: prawesty.diah@hangtuah.ac.id

Nita Pranitasari, Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl.Gadung 1, Jagir, Wonokromo, 60111, Indonesia

Annisa Ullya Rasyida, Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl.Gadung 1, Jagir, Wonokromo, 60111, Indonesia

How to cite this article:

Adiatma D, Utami PD, Pranitasari N, Rasyida AU Inhibisi Senyawa Aktif Ekstrak Sirsak (*Annona Muricata*) Terhadap Pertumbuhan *Plasmodium Falciparum* Berdasarkan Studi In Silico. *LenteraBio*; 12(3): 323-333.