

**PREDIKSI MEKANISME ANTI THROMBIN DARI
SENYAWA FITOKIMIA DAUN SIRSAK (*Annona
muricata*) MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN
THROMBIN DAN HUMAN VKOR DENGAN STUDI IN
SILICO**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

**LARISSA RADHIANA GAYANTHY
22001101035**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

**PREDIKSI MEKANISME ANTI THROMBIN DARI
SENYAWA FITOKIMIA DAUN SIRSAK (*Annona
muricata*) MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN
THROMBIN DAN HUMAN VKOR DENGAN STUDI IN**

SKRIPSI/SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh

LARISSA RADHIANA GAYANTHY

22001101035

SILICO

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

**PREDIKSI MEKANISME ANTI THROMBIN DARI
SENYAWA FITOKIMIA DAUN SIRSAK (*Annona
muricata*) MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN
THROMBIN DAN HUMAN VKOR DENGAN STUDI IN
SILICO**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**LARISSA RADHIANA GAYANTHY
22001101035**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji serta syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat, nikmat, dan karunia-Nya. Saya ucapkan terima kasih kepada dr. Rahma Triliana, M.Kes., Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, serta kepada Dr.dr .Dini Sri Damayanti, M.Kes. sebagai dosen pembimbing sehingga penyusunan proposal tugas akhir penelitian “Prediksi Mekanisme Anti Thrombin Dari Senyawa Fitokimia Daun Sirsak (*Annona muricata*) Melalui Penghambatan Protein Thrombin Dan *Human* VKOR Dengan Studi In Silico” dapat terselesaikan dengan baik.

Judul proposal tugas akhir penelitian ini diawali dari keingintahuan penulis mengenai manfaat daun sirsak sebagai pengobatan herbal untuk anti stroke . Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam kemajuan ilmu pengetahuan dan dapat berguna bagi tenaga kesehatan.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan proposal penelitian ini masih terdapat banyak kekurangan, baik dari segi isi ataupun penulisan. Kritik dan saran untuk penyempurnaan penyusunan proposal tugas akhir ini sangat penulis harapkan, sehingga dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Malang, 23 Juli 2025

Larissa Radhiana Gayanthy



SKRIPSI

PREDIKSI MEKANISME ANTI THROMBIN DARI SENYAWA FITOKIMIA DAUN SIRSAK (*Annona muricata*) MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN THROMBIN DAN HUMAN VKOR DENGAN STUDI IN SILICO

Oleh:

LARISSA RADHIANA GAYANTHY

22001101035

Telah Dipertahankan Di Depan Penguji
Pada Tanggal 18 Juni 2025
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyetujui

Komisi Pembimbing,

Ketua (Pembimbing I)



Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M. kes
NIP/NPP. 205.02.00006

Anggota (Pembimbing II)



Apt. Andri Tilagza, M. Farm
NIP/NPP. 170104198632192

Malang, 18 Juni 2025

Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Dekan



Dr. Rahma Triliana, M. Kes, Ph.D
NPP. 205.02.00001



PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah SKRIPSI ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam SKRIPSI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia SKRIPSI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (SARJANA KEDOKTERAN) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No.20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan Pasal 70).

Malang, 23 Juli 2025

Mahasiswa



Larissa Radhiana Gayanthy

22001101035

RINGKASAN

Larissa Radhiana Gayanthi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Agustus 2023. Prediksi Mekanisme Anti Thrombin Dari Senyawa Fitokimia Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Thrombolitik Melalui Penghambatan Protein Thrombin Dan Human VKOR Dengan Studi In Silico

Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes., Pembimbing 2: Apt. Andri Tilaqza, M.Farm

Pendahuluan: Stroke merupakan penyakit tidak menular yang dapat disebabkan karena adanya thrombus pada pembuluh darah otak. Daun sirsak diketahui memiliki potensi sebagai trombolitik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas senyawa aktif daun sirsak sebagai anti thrombin melalui mekanisme inhibisi protein thrombin dan enzim *human VKOR* secara *in silico*.

Metode: Proses *docking* molekuler antara senyawa aktif daun sirsak dengan protein thrombin (kode:1ZGI) dan protein *human VKOR* (kode:6WV6). Senyawa aktif diperoleh melalui literatur dan *website* Dr. Duke, kemudian dilakukan skrining menggunakan *website PASS online*. Proses *docking* menggunakan aplikasi pyrx. Prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik menggunakan *website pkCSM*. Analisis data menggunakan deskriptif analitik dengan indikator penilaiannya energi ikatan bebas dan residu asam amino yang dibandingkan dengan kontrol.

Hasil: Dari 22 senyawa yang memiliki nilai P_a (*probability activity*) $>0,5$ didapatkan hasil docking senyawa terbaik dari protein thrombin yaitu procyanidin $\Delta G-9.5\text{kkal/mol}$;45%, muricinine $\Delta G-7.5\text{kkal/mol}$;36%, reticuline $\Delta G-7.4\text{kkal/mol}$;45%, dibandingkan control oxazolopyridinine inhibitor $21 \pm \Delta G - 10.1\text{kkal/mol}$. Hasil doking senyawa terbaik dari protein human VKOR yaitu muricinine $\Delta G-9.3\text{kkal/mol}$;75%, coclaurine $\Delta G-8.9\text{kkal/mol}$;87%, procyanidin $\Delta G-7.9\text{kkal/mol}$;62% dibandingkan kontrol phenindione $\Delta G-9.9\text{kkal/mol}$. Prediksi fisikokimia coclaurine, reticuline dan muricinine memenuhi aturan Lipinski. Hasil prediksi farmakokinetik reticuline dan coclaurine mempunyai farmakokinetik yang baik namun bersifat hepatotoksik.

Kesimpulan: Reticuline dan coclaurine diprediksi berpotensi menghambat protein thrombin dan *human VKOR*, namun diprediksi mempunyai efek hepatotoksik, sehingga pemberian dalam jangka panjang masih perlu dikaji lebih lanjut.

Kata Kunci: Trombolitik, Anti Thrombin *Annona muricata*; *in silico*.

SUMMARY

Larissa Radhiana Gayanthi, Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, Agustus 2023. Prediction Of Anti Thrombin Mechanism Soursop Leave Active Compounds (*Annona muricata*) Through Thrombin (1ZGI) Inhibition And Human VKOR (6WV6) In Silico Study

Supervisor 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes., Supervisor 2: Apt. Andri Tilaqza, M.Farm

Background : Stroke is a non contagious disease that can be cause by thrombus. Soursop leaves have the potential as thrombolytics from inhibitio of thrombin based on the content of compounds contained in them which have been proven to have thrombolytic effects. This study aims to determine the affinity of active compounds in soursop leaves as thrombolytics with the mechanism of thrombin protein inhibition and human VKOR enzyme protein through *in silico* study.

Method: Molecular docking process between active compounds of soursop leaves and thrombin protein (code: 1ZGI) and human VKOR protein (code: 6WV6). Active compounds were obtained through literature and Dr. Duke's website, then screening was carried out using the PASS online website. The docking process used the pyrX application. Physicochemical prediction and pharmacokinetics used the pkCSM website.

Result: From 22 compounds that have $> 0,5$ score of Pa the best docking result of protein thrombin on procyanidin ΔG -9.5kcal/mol;45%, muricinine ΔG -7.5kcal/mol;36%, reticuline ΔG -7.4kcal/mol;45%,and docking result native ligand oxazolopyridinine inhibitor 21 ΔG 10.1kcal/mol. The best result of protein human vkor on muricinine ΔG -9.3kcal/mol;75%, coclaurine ΔG -8.9kcal/mol;87%, procyanidin ΔG -7.9kcal/mol;62%, and docking result native ligan phenindione ΔG -9.9kcal/mol. Physicochemical predictions result of coclaurine, reticuline, and muricinine fulfil Lipinski's rules. Pharmacokinetic predictions result of reticuline and coclaurine have the best (ADME) values but they characteristics hepatotoxic.

Conclusion: Reticuline and coclaurine,is predicted have potential to inhibit protein thrombin and *human* VKOR, but requires close supervision because is hepatotoxic.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Sirsak (*Annona muricata*) merupakan salah satu jenis tanaman obat di Indonesia yang sering dimanfaatkan dalam pengobatan herbal. Daun sirsak mengandung beberapa zat aktif yang dapat berpotensi dalam pencegahan risiko terjadinya penyakit stroke. Pencegahan penyakit stroke ini dapat melalui penghambatan faktor intrinsik seperti mengurangi peningkatan tekanan darah dan kolesterol. Berdasarkan penelitian Shah & Umrethia 2017 senyawa golongan flavonoid merupakan salah satu senyawa sekunder yang banyak ditemukan di alam dan terkandung dalam tanaman sirsak atau daun sirsak. Senyawa flavonoid memiliki peran penting dalam mencegah proses terjadinya bekuan darah. Cara kerja senyawa flavonoid dalam pembekuan darah adalah melalui pencegahan terjadinya aglutinasi atau berkumpulnya trombosit, proses pencegahan terjadinya aglutinasi oleh flavonoid ini menyebabkan flavonoid dianggap sebagai pengencer darah dikarenakan berpotensi mampu mencegah timbulnya penggumpalan darah.

Stroke merupakan suatu penyakit yang menjadi penyebab utama kematian di Indonesia. Pada tahun 2007 Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar, di Indonesia terdapat 8,3 per 1000 penduduk yang menderita stroke. Kemudian meningkat menjadi 12,1 per 1000 penduduk pada tahun 2013, kejadian ini meningkat dari 5 tahun sebelumnya. Pada tahun 2018 penderita stroke kembali meningkat menjadi 10,9 per 1000 penduduk di Indonesia (Ayu *et al.*, 2023). Menurut data dari WHO pada tahun 2018, angka kejadian stroke di masyarakat tercatat sebesar 14,83%. Di kawasan Asia, Tiongkok merupakan negara dengan tingkat prevalensi stroke tertinggi, dengan angka kematian berkisar antara 1,8% di daerah pedesaan hingga

9,4% di wilayah perkotaan. Sementara itu, di Indonesia, prevalensi stroke pada penduduk usia 15 tahun ke atas mencapai 10,9%, atau sekitar 2.120.362 orang menurut data Kementerian Kesehatan RI tahun 2018. Stroke merupakan keadaan di mana terjadi gangguan dalam sistem saraf yang mendadak, yang disebabkan oleh adanya gangguan peredaran darah ke otak. Akibat adanya gangguan aliran darah ke otak hal ini akan memicu terjadinya stroke. Gangguan aliran darah ke otak dapat berupa tersumbatnya pembuluh darah oleh karena adanya trombus yang terbentuk atau karena adanya pecahnya pembuluh darah yang menuju ke otak. (Pinzon, 2016).

Pada keadaan stroke iskemik, sel trombosit dapat menjadi indikator yang dapat memperburuk keadaan penderita dikarenakan trombosit dapat menyebabkan terbentuknya intravaskular trombus akibat ruptur dari plak seperti aterosklerosis (Melia *et al.*, 2018). Pada saat terjadi kerusakan pembuluh darah maka trombosit akan mengaktifkan trombolipastin atau trombokinase. Tromboplastin atau trombokinase ini akan mengubah protrombin menjadi trombin dengan bantuan ion kalsium dan vitamin K selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin sehingga menyebabkan terjadinya benang - benang fibrin yang dapat memperbaiki kerusakan pembuluh darah. Sumbatan pembuluh darah (di otak) akan menyebabkan terjadinya hipoksia sehingga terjadi kematian sel neuron. Bekuan darah yang terlepas dari dinding pembuluh darah akibat adanya aliran. Berdasarkan mekanisme terjadinya stroke di atas dapat diketahui bahwasanya terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan risiko terjadinya stroke seperti kadar trombosit yang berlebih sehingga dapat menyumbat pembuluh darah. Selain protein trombin, protein *human* VKOR juga berperan terhadap pembentukan bekuan darah. Protein *human* VKOR merupakan enzim yang juga memiliki peran penting pada proses

terjadinya bekuan darah. (*Vitamin K epoxide reductases*) (VKOR) ini dapat membantu merubah vitamin 2,3-epoksida menjadi vitamin K yang menjadi indikator yang membantu perubahan pro thrombin menjadi thrombin (Tie *et al.*, 2008).

Pengobatan trombolitik memiliki tujuan untuk dapat menurunkan aktivitas bekuan darah yang terbentuk sehingga dapat membantu untuk mencegah terbentuknya trombus dan untuk membantu menghancurkan atau melisiskan trombus agar tidak terjadi pembentukan aterosklerosis. Pengobatan stroke iskemik dapat dilakukan dengan non farmakoterapi seperti memodifikasi gaya hidup sebagai lini pertama dan farmakoterapi sebagai lini kedua (Unger *et al.*, 2020). Terapi farmakoterapi yang digunakan untuk trombolitik adalah obat golongan anti platelet, anti koagulasi dan anti trombolitik. Obat golongan anti platelet seperti aspirin dan clopidogrel akan tetapi memiliki efek samping seperti muntah, kram perut dan sakit kepala. Obat golongan anti koagulan seperti heparin yang memiliki efek samping berupa perdarahan, osteoporosis, trombositopenia. Obat golongan anti trombolitik seperti eptifibatide dan nattokinase memiliki efek samping berupa perdarahan dan dapat memicu timbulnya alergi. Pengobatan dengan menggunakan obat sintetik sudah banyak dilakukan akan tetapi tidak banyak menurunkan angka kematian yang disebabkan oleh stroke. Hal ini dikarenakan biaya yang relatif mahal untuk pengobatan farmakoterapi serta adanya efek samping yang dapat timbul dalam penggunaan obat jangka panjang. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian terkait trombolitik dengan menggunakan bahan alam (Rohmah *et al.*, 2020).

Pengobatan menggunakan tanaman herbal telah digunakan oleh masyarakat Indonesia untuk mengatasi berbagai penyakit. Pengetahuan mengenai khasiat

tanaman sebagai obat yang didasarkan pada keterampilan dan pengalaman telah di dapatkan secara turun temurun. Selain tidak memiliki efek samping, obat herbal memiliki biaya yang murah serta cukup mudah untuk didapatkan. Hal ini merupakan alasan masyarakat dalam memilih obat herbal sebagai pengobatan tradisional. Indonesia memiliki tanaman obat yang tumbuh melimpah sehingga dapat memperluas pemanfaatan obat herbal di kalangan masyarakat (Hasmila, 2019).

In silico merupakan suatu metode yang menggunakan bantuan komputer dalam penemuan suatu obat baru. *Molecular Docking* merupakan suatu metode yang sering digunakan ketika terdapat struktur 3D dari protein target, metode ini memiliki tujuan untuk memprediksi dan memahami suatu molekul secara struktural (melalui Binding potensial yang didapatkan), serta melalui energi ikatan (Afinitas Binding) , dan interaksi molekul antara ligan dengan protein target yang terpilih (Prasiska *et al.*, 2023). Selain itu jenis penelitian *in silico* yang sering dilakukan adalah prediksi farmakokinetik untuk mengetahui absorpsi, distribusi , metabolisme, ekskresi, uji toksisitas (LD50 pada manusia dan hewan coba serta kelarutan senyawa aktif daun sirsak) serta fisikokimia dengan indikator penilaian menggunakan *Lipinski rules of 5th*. *In silico* memiliki keuntungan yaitu tidak memerlukan biaya yang mahal dalam pelaksanaan dan hasilnya cepat didapat (Nurmaya *et al.*, 2023). Namun, penelitian daun sirsak sebagai anti thrombin melalui penghambatan protein trombin dan *human* VKOR belum banyak dilakukan. Oleh sebab itu pada penelitian tersebut senyawa flavonoid dianggap memiliki efek trombolitik dan antikoagulan (Natalia, 2023).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas senyawa aktif daun sirsak terhadap protein human thrombin dan protein VKOR?
2. Bagaimana prediksi sifat fisikokimia senyawa aktif daun sirsak berdasarkan indikator lipinsky 5 rules?
3. Bagaimana profil farmakokinetik yang baik senyawa aktif daun sirsak berdasarkan indikator ADME?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas senyawa aktif daun sirsak terhadap protein human trombin dan protein VKOR (Vitamin K epoksida reductase)
2. Mengetahui sifat fisikokimia senyawa aktif daun sirsak berdasarkan indikator lipinsky 5 rules
3. Memprediksi farmakokinetik dan toksisitas senyawa aktif daun sirsak berdasarkan indikator ADME

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai langkah awal penelitian pengembangan daun sirsak untuk prediksi trombolitik melalui penghambatan pembentukan thrombin thrombin untuk mencegah stroke

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai landasan pengembangan pemanfaatan daun sirsak sebagai herbal terstandar untuk mencegah terjadinya stroke



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian dan analisa data penelitian didapatkan disimpulkan bahwa:

1. Senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata*) yaitu procyanidin, muricinine, reticuline, coclaurine dan galactomannan diprediksi mempunyai afinitas terhadap protein thrombin. Sedangkan Senyawa aktif daun sirsak (*Annona muricata*) yaitu procyanidin, muricinine, reticuline, coclaurine, anomuricine, geranyl hexanoate diprediksi mempunyai afinitas terhadap protein *Human* VKOR.
2. Coclaurine, reticuline, dan muricinine diprediksi mempunyai kelarutan yang baik dan senyawa coclaurine dan reticuline diprediksi mempunyai farmakokinetik dan fisikokimia yang baik.
3. Coclaurine dan reticuline diprediksi mempunyai afinitas terhadap protein thrombin dan *Human* VKOR namun afinitasnya lebih baik pada protein *Human* VKOR, memiliki kelarutan yang baik, dan farmakokinetik yang baik yang dapat dikembangkan sebagai obat untuk mencegah pembekuan darah melalui mekanisme penghambatan *Human* VKOR dan dapat diberikan secara oral. Namun demikian pemberian dosis jangka panjang perlu pengawasan ketat dikarenakan dapat memiliki adanya potensi hepatotoksik.

7.2 Saran

Saran peneliti dari penelitian ini antara lain:

- Saran dilakukan penelitian lebih lanjut secara in vivo untuk mengetahui potensi sebagai trombolitik pada hewan coba tikus hiperlipidemia. Serta perlu dilakukan uji toksisitas kronis terhadap kerusakan hepar untuk mengetahui potensi daun sirsak terhadap kerusakan hepar
- Dapat dilakukan studi ekperimental untuk menguji aktivitas antithrombotik pada model hewan atau kultur sel studi toksisitas



DAFTAR PUSTAKA

- Albright, R. A., Ornstein, D. L., Cao, W., Chang, W. C., Robert, D., Tehan, M., Hoyer, D., Liu, L., Stabach, P., Yang, G., De La Cruz, E. M., & Braddock, D. T. (2014). dasar molekuler metabolisme sinyal purinergik oleh ektonukleotida pirofosfatase/fosfodiesterase 4 dan 1 serta implikasinya pada stroke. *Journal of Biological Chemistry*, 289(6), 3294–3306. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.505867>
- Anggraini, R., F, Y. V., & Masruhim, M. A. (2016). Asuhan Keperawatan Pada Sistem Kardivaskuler Dewasa. YogyakartaGraha Ilmu. *Terapi Penggunaan Obat Stroke Pada Pasien Stroke Iskemik di RSUD Abdul wahab sjahrane Samarinda, April 2016*, 20–21.
- Arifianto. (2014). Klasifikasi Stroke Berdasarkan Kelainan Patologis dengan Learning Vector Quantiation. *Eccis*, 8(2), 117–122.
- Ayu, A., & Putri, N. (2023). Gambaran epidemiologi stroke di jawa timur tahun 2019-2021 Andina Ayu Natasya Putri. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 7(1), 1030–1036.
- Cahyawati, P. N. (2020). Efek farmakologi dan toksik sirsak (*Annona muricata*): A minireview. *Biomedika*, 12(2), 107–116. <https://doi.org/10.23917/biomedika.v12i2.10691>
- Chaudhary, S., Godatwar, P., & Sharma, R. (2015). In vitro thrombolytic activity of Dhamasa (*Fagonia arabica* Linn.), Kushta (*Saussurea lappa* Decne.), and Guduchi (*Tinospora cordifolia* Thunb.). *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*, 36(4), 421. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.190697>
- Chugh, C. (2019). Acute ischemic stroke: Management approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 23, S140–S146. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>
- Faisal, A. (2013). *P e n e l i t i a n*. 13–19.
- Hasmila, I. (2019). *Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Fortifikasi Nanokitosan sebagai Antibakteri dan Antioksidan*. 11–12.
- Ismaulidia, M. F., & Sari, N. and I. purnama. (2021). Bab I Pendahuluan. *Journal*

Information, 10(3), 1–16.

- Kaliawan, K., & Danardono, P. (2023). Kuantifikasi Senyawa Flavonoid Dengan Lc-Ms/Ms Secara Simultan. *DISTILAT: Jurnal Teknologi Separasi*, 7(1), 66–73. <https://doi.org/10.33795/distilat.v7i1.170>
- Kalontong, P. K., Safithri, M., & Tarman, K. (2022). Penambatan molekul senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor TMPRSS2 untuk mencegah infeksi sars-cov-2 Putu. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 25(2), 253–267. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v25i2.40645>
- Kemenkes RI. (2011). No Title. *Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis*, 16(2), 39–55.
- Kesuma, D., Siswandono, S., Purwanto, B. T., & Hardjono, S. (2018). Uji in silico Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16266>
- Maros, H., & Juniar, S. (2016). *Pustaka_Bab_Page 1-23*. 1–23.
- Melia Setiawati, & Adhipireno, P. (2018). Medica Hospitalia. *Perbedaan Fungsi Agregasi Trombosit, MPV, Dan Rasio MPV/PC Pada Pasien Stroke Iskemik Dan Stroke Hemoragik*, 5(Mei 2018), 1–4.
- Natalia kote, jessica christy. (2023). efektivitas daun sirsak (*Annona muricata* L) penurun kadar kolesterol. *Journal Transformation of Mandalika*, 4(2), 166–171. <http://ojs.cahayamandalika.com/index.php/jtm/issue/archive>
- Pinzon, rizaldy taslim. (2016). *awas stroke*. Betha frafika.
- Prasiska Wulandari, R., Gabriel, K., Aulia Nurdin, H., Hanna F. Pakhrul, D., Salmandhiya Harits, S., Prameswari, N., Puteri Agustina Pribadi, A., & Lia Aulifa, D. (2023). Indonesian Journal of Chemical Science In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Terapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), 216–228. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Qomaliyah, E. N. (2022). Etnofarmakologi dan Potensi Bioaktivitas Daun dan Buah Sirsak (*Annona Muricata*): Artikel Review. *Biocity Journal of Pharmacy*

Bioscience and Clinical Community, 1(1), 36–55.
<https://doi.org/10.30812/biocity.v1i1.2488>

Rahmawati, R. (2019). *Simplisia dibuat serbuk dengan tujuan untuk memperbesar luas permukaan kontak serbuk dengan pelarut pada saat ekstraksi, sehingga senyawa aktif akan* 32. 32–43.

Rasyidah, R., & Hutasuhut, M. (2019). Studi etnobotani dan aktivitas farmakologi daun sirsak (*Annona muricata* L.). *klorofil: Jurnal Ilmu Biologi Dan Terapan*, 3(1), 10–14. <https://doi.org/10.30821/kfl:jibt.v3i1.7825>

Savitri, A. Anissa Erika. (2021). *Uji aktivitas antiagregasi platelet fraksi n-heksan-etil asetat dari ekstrak etanol akar jarak merah (Jatropha gossypifolia L.) yang mengandung senyawa terpenoid secara in vitro* .

Setiawan et al. (2021). Diagnosis Dan Tatalaksana Stroke Hemoragik. *Jurnal Medika Utama*, 02(01), 402–406.

Setyawan, R. (2015). *Kadar Asam Urat pada Model Tikus Hiperurisemia Setelah Pemberian Infusa Daun Sirsak (Annona muricata L.)*. 1–13.
<https://repository.unej.ac.id/handle/123456789/68473>

Sugiharto, M. I., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. (2021). Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Diabetes : Studi In Silico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(2), 1–13.

Sultradewi Kesuma, N. M. T., Krismashogi Dharmawan, D., & Fatmawati, H. (2019). Gambaran faktor risiko dan tingkat risiko stroke iskemik berdasarkan stroke risk scorecard di RSUD Klungkung. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 720–729. <https://doi.org/10.15562/ism.v10i3.397>

Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., & Duantara, I. K. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 221. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16>

Syahnita, R. (2021). *Modul Biokimia Materi Metabolisme Lemak, Daur Asam Sitrat, Fosforilasi Oksidatif Dan Jalur Pentosa Fosfat*, 6.

Tando, E. (2018). Review: Potency of Secondary Metabolite Compounds from Soursop (*Annona muricata*) and Sugar Apple (*Annona squamosa*) as Plant-Based Pesticides for Controlling Pests and Diseases of Plants. *Jurnal*

- Biotropika* |, 6(1), 21–27.
- Vadlamani, V. M. K., Gunasinghe, K. K. J., Chee, X. W., Rahman, T., & Harper, M. T. (2023). Human soluble CD39 displays substrate inhibition in a substrate-specific manner. *Scientific Reports*, 13(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36257-3>
- Wahyuni, A. T., & Pratama, J. E. (2019). Profil Terapi Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pindad Turen. *Dostoral Dissertation, Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang*, 1–13.
- Wang, L., Wang, J., Xu, J., Qin, W., Wang, Y., Luo, S., & Wang, G. (2021). *The role and molecular mechanism of p2y12 receptors in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases. Applied Sciences (Switzerland)*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/app11199078>
- Wijaya, A. K. (2013). Patofisiologi Stroke Non-Hemoragik Akibat Trombus. *E-Jurnal Medika Udayana*, 2(10), 1–14. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/6694>
- Yuniarti, L., Dewi, M. K., Lantika, U. A., & Bhatara, T. (2016). Potensi Ekstrak Air Daun Sirsak sebagai Penurun Kolesterol dan Pengendali Bobot Badan. *ActaveterinariaIndonesiana*, 4(2), 82–87. <https://doi.org/10.29244/avi.4.2.82-87>
- Rasyidah, R., & Hutasuhut, M. (2019). Studi etnobotani dan aktivitas farmakologi daun sirsak (*Annona Muricata L.*). *klorofil: Jurnal Ilmu Biologi Dan Terapan*, 3(1), 10–14.
- Savitri. A. Anissa Erika. (2021). *Uji aktivitas antiagregasi platelet fraksi n-heksan-etil asetat dari ekstrak etanol akar jarak merah (Jatropha gossypifolia L.) yang mengandung senyawa terpenoid secara in vitro* .
- Damayanti I, Ramona Y, Raharjo SJ. Mekanisme Kerja Antibiotik Ceftriaxone, Clarithromycin, dan Senyawa Aktif Quercetin pada Streptococcus pneumoniae dengan Metoda Docking In Silico. *Journal of Biological Sciences*. 2022 Mar 31;9(1):1–13.

- Setiawan et al. (2021). Diagnosis Dan Tatalaksana Stroke Hemoragik. *Jurnal Medika Utama*, 02(01), 402–406.
- Setyawan, R. (2015). *Kadar Asam Urat pada Model Tikus Hiperurisemia Setelah Pemberian Infusa Daun Sirsak (Annona muricata L.)*. 1–13.
- Sugiharto, M. I., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. (2021). Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Diabetes : Studi In Silico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(2), 1–13.
- Sultradewi Kesuma, N. M. T., Krismashogi Dharmawan, D., & Fatmawati, H. (2019). Gambaran faktor risiko dan tingkat risiko stroke iskemik berdasarkan stroke risk scorecard di RSUD Klungkung. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 720–729.
- Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L., Noviyanti, N. K. M., Arianti, K. M., & Duantara, I. K. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico.
- Syahnita, R. (2021). *Modul Biokimia Materi Metabolisme Lemak, Daur Asam Sitrat, Fosforilasi Oksidatif Dan Jalur Pentosa Fosfat*, 6.
- Tando, E. (2018). Review: Potency of Secondary Metabolite Componds from Soursoop (*Annona muricata*) and Sugar Apple (*Annona squamosa*) as Plant-Based Pesticides for Controlling Pests and Diseases of Plants. *Jurnal Biotropika*
- Adlamani, V. M. K., Gunasinghe, K. K. J., Chee, X. W., Rahman, T., & Harper, M. T. (2023). Human soluble CD39 displays substrate inhibition in a substrate-specific manner. *Scientific Reports*, 13(1), 1–12.

- Wahyuni, A. T., & Pratama, J. E. (2019). Profil Terapi Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Umum Pindad Turen. *Dostoral Dissertation, Akademi Farmasi Putera Indonesia Malang*, 1–13.
- Wang, L., Wang, J., Xu, J., Qin, W., Wang, Y., Luo, S., & Wang, G. (2021). *The role and molecular mechanism of p2y12 receptors in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases. Applied Sciences (Switzerland)*, 11(19).
- Wijaya, A. K. (2013). Patofisiologi Stroke Non-Hemoragik Akibat Trombus. *E-Jurnal Medika Udayana*, 2(10), 1–14.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012 Dec;64:4–17.
- Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem*. 2015 May 14;58(9):4066–72.
- Yeni Y, Rachmania RA. The Prediction of Pharmacokinetic Properties of Compounds in *Hemigraphis alternata* (Burm.F.) T. Ander Leaves Using pkCSM. *Indonesian Journal of Chemistry*. 2022;22(4):1081–9.
- Krihariyani D, Sasongkowati R, Haryanto E. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus. *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science*. 2020;1(1):76–90.
- Sevrioukova IF, Poulos TL. Understanding the mechanism of cytochrome P450 3A4: Recent advances and remaining problems.