

SKRIPSI

**INTERAKSI SENYAWA QUERCETIN DARI *RHODOMYRTUS*
TEMENTOSA DENGAN *TUMOR NECROTIZING FACTOR ALFA* (TNF- α)
PADA DIABETES MELITUS TIPE II : ANALISA BIOINFORMATIKA**



MUHAMMAD ABDURRAHMAN AHNAF
04011282025161

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023

SKRIPSI

**INTERAKSI SENYAWA QUERCETIN DARI *RHODOMYRTUS*
TEMENTOSA DENGAN *TUMOR NECROTIZING FACTOR ALFA* (TNF- α)
PADA DIABETES MELITUS TIPE II : ANALISA BIOINFORMATIKA**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

MUHAMMAD ABDURRAHMAN AHNAF

04011282025161

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

**INTERAKSI SENYAWA QUERCETIN DARI *RHODOMYRTUS*
TEMENTOSA DENGAN *TUMOR NECROTIZING FACTOR ALFA* (TNF- α)
PADA DIABETES MELITUS TIPE II : ANALISA BIOINFORMATIKA**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di
Universitas Sriwijaya

Oleh:

Muhammad Abdurrahman Ahnaf

04011282025161

Palembang, 21 Desember 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh M.Biomed

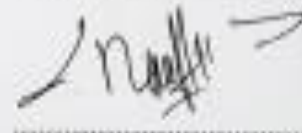
NIP. 196609291996011001



Pembimbing II

dr. Nia Savitri Tamzil M.Biomed

NIP. 198911102015042004



Penguji I

dr. Aveshah Augusta Roulah, M.Biomed. Sc., PhD


NIP. 199008302014042001



Penguji II

dr. Evi Lusiana M.Biomed

NIP. 198607112015042004



Mengetahui

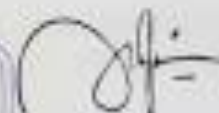
**Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter**



dr. Susilawati, M. Kes

NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO, M.Pd.Ked

NIP. 1973061319999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul "Interaksi Senyawa Quercetin dari *Rhodomantis Tementosa* dengan Tumor Necrotizing Factor (TNF- α) pada Diabetes Mellitus Tipe II : Analisa Bioinformatika" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 21 Desember 2023.

Palembang, 21 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh M.Biomed
NIP. 196609291996011001



Pembimbing II

dr. Nis Savitri Tamzil M.Biomed
NIP. 198911102015042004



Penguji I

dr. Aveshah Augusta Roudah, M.Biomed, Sc., PhD
NIP. 199008302014042001



Penguji II

dr. Evi Lusiana M.Biomed
NIP. 198607112015042004



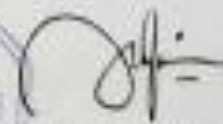
Menggetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M. Kes
NIP. 197802272010122001



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO, M.Pd.Ked
NIP. 1973061319999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTERGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

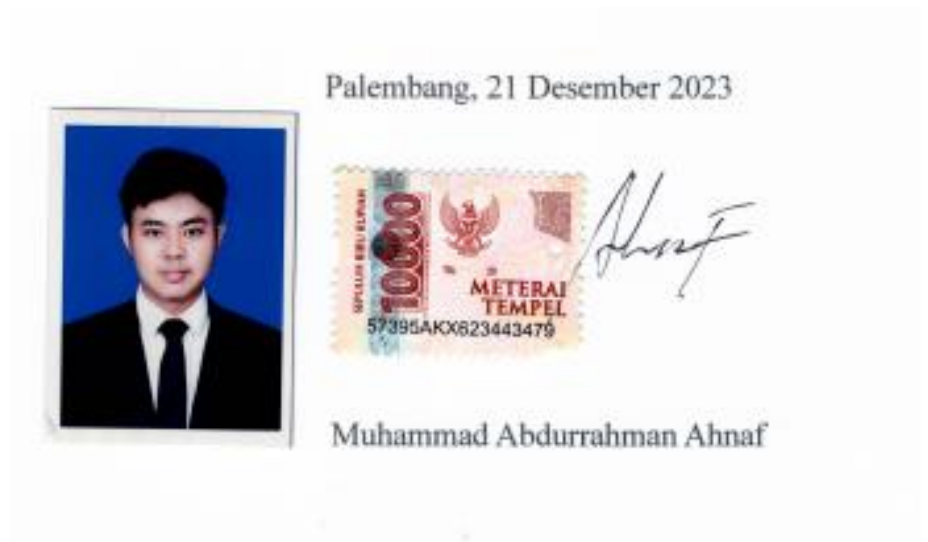
Nama : Muhammad Abdurrahman Ahnaf

NIM : 04011282025161

Judul : Interaksi Senyawa Quercetin dari *Rhodomyrtus Tementosa* Dengan *Tumor Necrotizing Factor Alfa* (TNF- α) Pada Diabetes Melitus Tipe II : Analisa Bioinformatika

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



ABSTRAK

Interaksi Senyawa Quercetin dari *Rhodomyrtus Tomentosa* Dengan Tumor *Necrotizing Factor Alfa* (TNF- α) Pada Diabetes Melitus Tipe II : Analisa Bioinformatika

(Muhammad Abdurrahman Ahnaf, 21 Desember 2023, 114 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : Indonesia diurutan ke-7 dari 10 negara di dunia dengan jumlah penyandang diabetes tertinggi. Pada DM tipe 2 TNF- α berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin, yang menyumbang 90-95% kasus penyakit ini. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) merupakan salah satu tanaman yang memiliki nilai medisinal, dengan lebih dari 100 senyawa, Quercetin merupakan salah satu senyawanya yang memiliki aktivitas antioksidan, antikanker, antibakteri, dan antiinflamasi. Bioinformatika menjadi salah satu metode penelitian dalam menemukan kandidat obat dengan metode *in silico*. Penelitian ini bertujuan mengetahui bagaimana secara bioinformatika potensi target senyawa quercetin dari tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) dan interaksinya dengan sitokin TNF- α yang berperan dalam salah satu patogenesis terjadinya resistensi insulin.

Metode : Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah deskriptif eksploratif secara *Insilico*. Pada teknik *in silico* mengacu pada penelitian melalui simulasi computer dan ketersediaan database, software dan web server menggunakan perangkat lunak berupa Cytoscape, Pyrx, Autodock Tools, dan Biova Discovery Studio.

Hasil : Berdasarkan hasil analisa prediksi *druglikeness* menggunakan *Lipinski's rule of five* zat bioaktif quercetin ini memenuhi seluruh kriteria aturan dan tidak memiliki pelanggaran. Pada network berdasarkan analisa topologi yang didapatkan INS, AKT1, IL6, ALB, STAT3, SLCA2A4, dan TNF dapat menjadi potensi target bagi quercetin. Hasil analisis docking menunjukkan bahwa binding affinity yang terbentuk dari kompleks quercetin dan Tnf-a -8,8 kkal/mol. Energi ini lebih tinggi dari binding affinity protein target dengan ligan native yang berkisar -13,2 kkal/mol. Pada visualisasi interaksi hasil docking quercetin ini memiliki kesamaan interaksi pada *native ligan* pada sisi alosterik reseptor, dapat disimpulkan bahwa quercetin memiliki bioaktivitas yang sama dengan *native ligan*, sehingga dapat digunakan sebagai senyawa yang berpotensi dikembangkan sebagai penghambat TNF- α

Kesimpulan : Binding Affinity quercetin, lebih lemah dari ligan native, akan tetapi hasil interaksi menunjukkan adanya kesamaan bioaktivitas yang membuat quercetin berpotensi dikembangkan sebagai penghambatan TNF- α . Quercetin juga memenuhi kriteria *Lipinski* yang dimana menunjukan quercetin berpotensi dijadikan obat oral.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe II, TNF- α , Quercetin , *In Silico*

ABSTRACT

Interaction of Quercetin Compound from *Rhodomyrtus Tomentosa* with Tumor Necrotizing Factor Alpha (TNF- α) in Type II Diabetes Mellitus: Bioinformatics Analysis

(Muhammad Abdurrahman Ahnaf, 21 December 2023, 114 Pages)

Faculty of Medicine Sriwijaya University

Background : Indonesia ranks 7th out of 10 countries in the world with the highest number of people with diabetes. In type 2 DM TNF- α contributes to the development of insulin resistance, which accounts for 90-95% of cases of this disease. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) is one of the plants that has medicinal value, with more than 100 compounds, Quercetin is one of the compounds that has antioxidant, anticancer, antibacterial, and anti-inflammatory activities. Along with the times bioinformatics has become one of the research methods in finding drug candidates with in silico methods. This study aims to determine how bioinformatically the potential target of quercetin compounds from the Karamunting plant (*Rhodomyrtus tomentosa*) and its interaction with the cytokine TNF- α which plays a role in one of the pathogenesis of insulin resistance.

Methods : The research method used in this research is descriptive explorative in silico. In silico technique refers to research through computer simulations and the availability of databases, software and web servers using software such as Cytoscape, Pyrx, Autodock Tools, and Biova Discovery Studio

Result : Based on the results of the analysis of druglikeness prediction using *Lipinski's rule of five*, quercetin bioactive substances meet all the criteria and have no violations. Based on topology analysis we obtained INS, AKT1, IL6, ALB, STAT3, SLCA2A4, and TNF can be potential targets for quercetin. The docking analysis showed that the binding affinity of quercetin and Tnf-a complex was -8.8 kcal/mol. This energy is higher than the binding affinity of the target protein with the comparator ligand which is around -13.2 kcal/mol. In the interaction visualization of the docking results, it was found that quercetin has similar interactions with the native ligand on the allosteric side of the receptor. Based on the interaction results, it can be concluded that quercetin has the same bioactivity as the native ligand, so it can be used as a compound that has the potential to be developed as a TNF- α inhibitor.

Conclusion : The binding affinity of quercetin is weaker than the native ligand, but the interaction results show similar bioactivity which makes quercetin potentially developed as a TNF- α blocker. Quercetin also fulfills the Lipinski criteria, which indicates that quercetin has the potential to be used as an oral drug.

Keywords : Diabetes Melitus Type II, TNF- α , Quercetin, *In Silico*

RINGKASAN

INTERAKSI SENYAWA QUERCETIN DARI *RHODOMYRTUS TEMENTOSA* DENGAN *TUMOR NECROTIZING FACTOR ALFA* (TNF- α) PADA DIABETES MELITUS TIPE II : ANALISA BIOINFORMATIKA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 21 Desember 2023.

Muhammad Abdurrahman Ahnaf; Dibimbing oleh Prof Dr. dr. Mgs Irsan Saleh M.Biomed, dr. Nia Savitri Tamzil M.Biomed, dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc., PhD dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

xxi + 95 halaman, 9 tabel, 12 gambar, 10 lampiran

RINGKASAN

Indonesia diurutan ke-7 dari 10 negara di dunia dengan jumlah penyandang diabetes tertinggi dan diperkirakan meningkat sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Pada DM tipe 2 TNF- α berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin, yang menyumbang 90-95% kasus penyakit ini. Quercetin yang merupakan bioaktif flavonoid yang memiliki berbagai potensi medisinal yang dapat ditemukan pada tanaman diantaranya pada tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*). Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif eksploratif secara *In silico*, menggunakan data sekunder yang dapat diakses dengan ketersediaan database, software dan web server yang terbuka untuk diakses secara gratis seperti PDB dan PubChem. Penelitian dilakukan bertujuan melihat potensi target quercetin pada DM tipe 2 menggunakan pendekatan network pharmacology dengan analisa topologi, melihat druglikeness quercetin menggunakan *Lipinski's Rule of Five* dan juga mendocking senyawa quercetin dengan protein TNF- α untuk melihat bagaimana interaksi antara quercetin dan protein target berdasarkan hasil binding affinity dan residu asam amino yang terlibat.

Keywords : Diabetes Melitus Tipe II, TNF- α , Quercetin, *In Silico*

SUMMARY

INTERACTION OF QUERCETIN COMPOUND FROM RHODOMYRTUS TEMENTOSA WITH TUMOR NECROTIZING FACTOR ALPHA (TNF- α) IN TYPE II DIABETES MELLITUS : BIOINFORMATIC ANALYSIS

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 21, 2023

Muhammad Abdurrahman Ahnaf; supervised by Prof Dr. dr. Mgs Irsan Saleh M.Biomed, dr. Nia Savitri Tamzil M.Biomed, dr. Ayeshah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc., PhD and dr. Evi Lusiana, M.Biomed

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxi + 95 pages, 9 tabels, 12 figures, 10 attachments

RINGKASAN

Indonesia is the ranks 7th out of 10 countries in the world with the highest number of people with diabetes and is expected to increase by around 21.3 million by 2030. In type 2 DM TNF- α contributes to the development of insulin resistance, which accounts for 90-95% of cases of this disease. Quercetin which is a bioactive flavonoid that has various medicinal potentials that can be found in plants including the Karamunting plant (*Rhodomyrtus tomentosa*). This research is an exploratory descriptive research using *In silico* method, using secondary data that can be accessed with the availability of databases, software and web servers that are open to be accessed for free such as PDB and PubChem. The research was conducted to see the potential target of quercetin in type 2 DM using network pharmacology approach with topology analysis, see the druglikeness of quercetin using Lipinski's Rule of Five and also docking quercetin compounds with TNF- α protein to see how the interaction between quercetin and target protein based on the results of binding affinity and amino acid residues involved.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Type II, TNF- α , Quercetin, *In Silico*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa penulis ucapkan, karena atas berkat dan anugerah-Nya skripsi dengan judul “Interaksi Senyawa Quercetin dari *Rhodomyrtus Tementosa* Dengan *Tumor Necrotizing Factor Alfa* (TNF- α) Pada Diabetes Melitus Tipe II : Analisa Bioinformatika” yang disusun untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) dapat diselesaikan dengan baik. dengan arahan serta bimbingan berbagai pihak. Oleh karena itu, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada :

1. Prof. Dr. dr. Mgs Irsan Saleh M.Biomed dan dr. Nia Savitri Tamzil M.Biomed sebagai pembimbing yang telah meluangkan banyak waktu, ide, tenaga, serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penyusunan skripsi ini.
2. dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc., PhD dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed sebagai penguji yang telah memberikan arahan, masukan, ilmu dan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Orang tua (M. Abu Bakar Sidik dan Marliyani) terkasih yang selalu memberikan doa serta dukungan selama penyusunan skripsi ini.
4. Sahabat serta seluruh teman-teman kelas Beta 2020 dan angkatan AMYGDALA yang membantu dalam prosesnya.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam skripsi ini. Kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan skripsi ini sangat diharapkan penulis. Semoga hasil akhir dari skripsi yang telah dilakukan dapat memberikan manfaat kepada pembacanya

Palembang, 11 Oktober 2023



Muhammad Abdurrahman Ahnaf

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammad Abdurrahman Ahnaf

NIM : 04011282025161

Judul : Interaksi Senyawa Quercetin dari *Rhodomyrtus Tementosa* Dengan *Tumor Necrotizing Factor Alfa* (TNF- α) Pada Diabetes Melitus Tipe II : Analisa Bioinformatika

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing dan Penguji sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa

Palembang, 21 Desember 2023



Muhammad Abdurrahman Ahnaf

DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	iii
Halaman Persetujuan	iv
Halaman Pernyataan Integritas	v
Abstrak	vi
Abstract	vii
Ringkasan	viii
Summary	ix
Kata Pengantar	x
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	xi
Daftar Isi	xii
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar	xvi
Daftar Lampiran	xvii
Daftar Singkatan	xviii
Bab I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
Bab II Tinjauan Pustaka	6
2.1 Karamunting (<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> (Ait.) Hassk).....	6
2.1.1 Morfologi	6
2.1.2 Kandungan Senyawa Karamunting.....	7
2.1.3 Aktivitas Biologis Pada Tumubuhan Karamunting.....	9

2.2. Quercetin.....	12
2.2.1 Potensi Quercetin	13
2.3 Diabetes Melitus	16
2.3.1 Epidemiologi.....	16
2.3.2 Klasifikasi Diabetes Melitus	17
2.3.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	19
2.3.4 Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 2.....	23
2.3.5 Faktor Risiko Diabetes Melitus.....	28
2.4 Tumor Necrotizing Factor Alfa (TNF- α)	30
2.4.1 Mekanisme Kerja TNF- α	30
2.4.2 TNF- α dan Resistensi Insulin.....	32
2.5 Bioinformatika	34
2.5.1 Peran Bioinformatika Pada Bidang Kedokteran.....	34
2.5.2 Penelitian Insillico.....	37
2.6 Lipinski <i>Rule of Five</i>	38
2.7 Kerangka Teori.....	40
Bab III Metode Penelitian	41
3.1 Jenis Penelitian	41
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	41
3.3 Sampel	41
3.4 Variabel Penelitian	41
3.4.1 Variabel Independent.....	41
3.4.2 Variabel Dependent	42
3.4.2 Variabel Kontrol	42
3.5 Definisi Operasional	42
3.6 Alat dan Bahan.....	45

3.7 Sumber Data dan Cara Kerja	46
3.7.1 Sumber Data.....	46
3.7.2 Cara Kerja	46
3.8 Kerangka Operasional.....	51
Bab IV Hasil dan Pembahasan.....	52
4.1 Hasil dan Pembahasan Penelitian	52
4.1.1 Analisa Topografi Network Pharmacology	52
4.1.2 Docking Target dan Ligan.....	57
4.1.3 Parameter Druglikeness Menggunakan Lipinski Rule of Five	67
Bab V Kesimpulan dan Saran	69
5.1 Kesimpulan	69
5.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA.....	70
Lampiran.....	79
Biodata.....	94

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional	43
Tabel 3.2 <i>Lipinski Rule of Five</i>	45
Tabel 3. 3 Perangkat yang digunakan	46
Tabel 3.4 Laman Akses dan Laman Unduh	47
Tabel 4.1 Nilai <i>degree, betweenness centrality, closeness centrality</i>	54
Tabel 4.2 Nilai Koordinat dan Ukuran Grid Box.....	58
Tabel 4.3 Nilai Hasil Docking Quercetin dan Ligand awal terhadap TNF- α	60
Tabel 4.4 Interaksi yang Terlibat Antara Ligan dan Protein Target	64
Tabel 4.5 Hasil Prediksi Druglikeness Menggunakan <i>Lipinski Rule of Five</i>	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gambar bagian tanaman Karamunting.....	7
Gambar 2.2 Struktur senyawa quercetin.....	12
Gambar 2.3 Mekanisme resistensi insulin.....	20
Gambar 2.4 <i>The 'ominous octet'</i> dari hiperglikemia pada DM tipe 2.....	22
Gambar 2.5 <i>The 'egregious eleven'</i> dari hiperglikemia pada DM tipe 2.....	22
Gambar 2.6 Kerangka Teori.....	40
Gambar 3.8 Kerangka Operasional.....	51
Gambar 4.1 Visualisasi Interaksi Protein-protein menggunakan Cytoscape.....	54
Gambar 4.2 Hasil Analisa Topografi Network Pharmacology Protein.....	55
Gambar 4.3 Hasil Posisi Redocking pada Sisi Aktif Protein TNF- α	58
Gambar 4.4 Hasil Visualisasi 2D Docking Quercetin Pada Protein TNF- α	61
Gambar 4.5 Hasil Visualisasi 3D Docking Quercetin Pada Protein TNF- α	62
Gambar 4.6 Hasil Visualisasi 2D Docking Quercetin Pada Protein TNF- α	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Etik Penelitian.....	78
Lampiran 2. Hasil SwissADME Pada Senyawa Quercetin.....	79
Lampiran 3. Visualisasi Cytoscape.....	79
Lampiran 4. Tabel Hasil Analisa Topologi Cytoscape.....	85
Lampiran 5. Proses Molecular Docking dan Visualisasi.....	87
Lampiran 6. Gridbox Protein Target.....	88
Lampiran 7. Hasil Redocking dan RMSD.....	88
Lampiran 8. Output Docking PyRx Quercetin dan Protein.....	89
Lampiran 9. Ramachandran Plot.....	89
Lampiran 10. Lembar Konsultasi Proposal Skripsi.....	90
Lampiran 11. Lembar Konsultasi Sidang Skripsi.....	91
Lampiran 12. Persetujuan Sidang Skripsi.....	92
Lampiran 13. Hasil Pemeriksaan Kemiripan Naskah.....	93

DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CADD	: <i>Compute Aided Drug Design</i>
DM	: <i>Diabetes melitus</i>
DPP	: <i>Dipeptidyl Peptidase</i>
DPPH	: <i>2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>
EMR	: <i>Electrical Medical Record</i>
FFAs	: <i>Free Fatty Acids</i>
FRAP	: <i>Fluorescence Recovery After Photobleaching</i>
GLP	: <i>Glukagon-Like Peptide</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporters</i>
GLP	: <i>Glucagon Like Peptide</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IRAK	: <i>Interleukin-1 Receptor-Associated Kinas</i>
IDDM	: <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomelurus</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MUFA	: <i>Monounsaturated Fatty Acid</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NIDDM	: <i>Non-insulin dependent diabetes Mellitus</i>

OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance Tests</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
RIPK	: <i>Receptor-Interacting Serine Protein Kinase</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
STAT	: <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
SAFA	: <i>Saturated Fatty Acid</i>
SGLT	: <i>Sodium Glucose co-Transporter</i>
SDF	: <i>Structured Data File</i>
SMILES	: <i>Simplified Molecular-Input Line-Entry System</i>
TRADD	: <i>TNF Receptor Associated Death Domain</i>
TRAF	: <i>TNF Receptor–Associated Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrotizing Factor-α</i>
TI	: <i>Teknologi Informatik</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus secara umum digambarkan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi yang merupakan akibat dari sejumlah faktor ditandai dengan hiperglikemia pada tubuh yang diakibatkan adanya defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM pada kehamilan. Penyakit Diabetes mellitus ini dapat berdampak pada kehidupan pasien dimana DM dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi akut seperti polydipsia, polyuria, polifagia dan komplikasi kronik diantaranya gangguan sistem saraf, kerusakan ginjal, retinopati, meningkatnya risiko penyakit jantung dan vaskuler, stroke dan lain-lain.^{1,2}

Diabetes melitus ini menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting, ini dikarenakan jumlah kasus dan prevelensi diabetes telah meningkat sepanjang beberapa decade terakhir terutama DM tipe 2 yang meliputi lebih dari 90% semua populasi penyandang diabetes. *World Health Organization* (WHO) membuat perkiraan jumlah yang terus meningkat dari penyandang DM di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030.³ *International Diabetes Federation* (IDF) juga menyatakan Indonesia berada di urutan ke-7 dari 10 negara di dunia dengan jumlah penyandang diabetes tertinggi menjadikan Indonesia menjadi salah satu negara dalam status waspada diabetes.⁴ Berdasarkan Badan Pusat Statistik (BPS) Sumsel menunjukkannya peningkatan yang signifikan pada 3 tahun terakhir dari 172,044 penyandang menjadi 435,512 penyandang pada tahun 2022. Sementara Kota Palembang jumlah penyandang diabetes melitus sebanyak 11,779 penyandang pada tahun 2019 dan 10,517 penyandang pada tahun 2020.⁵

Patofisiologi primer yang mendasari sebagian besar masalah DM Tipe dua ialah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pancreas.^{6,7} Dua patofisiologi utama inilah yang mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar gula darah yang berkala seiring waktu dalam tubuh yang akan berkembang menjadi hiperglikemia kronik. Kondisi hiperglikemia kronik ini sangat umum ditemukan pasien diabetes tipe 2,

terutama pada pasien obesitas. Oleh karena itu, pada populasi di mana 80-90% orang mengidap diabetes melitus tipe 2, obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang paling banyak ditemukan.^{8,9} Diabetes tipe 2 ditandai dengan perjalanan penyakit yang bertahap akibat perburukan resistensi insulin dan kerusakan sel beta yang disebabkan oleh hiperglikemia kronis.^{2,6}

Kondisi hiperglikemia persisten, ini merupakan salah satu pemicu terjadinya terjadinya stress oksidatif, yang nantinya dapat mengakibatkan peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dan regulasi proses inflamasi.¹⁰ Meningkatnya ROS ini mengakibatkan produksi sitokin proinflamasi, terutama TNF- α dan IL-6. TNF- α memicu NF- κ B, yang meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel otot polos pembuluh darah dan sel endotel. Hal ini menyebabkan disfungsi endotel dan inflamasi pada jaringan adiposa, yang akan mengganggu sinyal insulin.¹⁰⁻¹²

Indonesia memiliki berbagai macam jenis tumbuhan yang berpotensi sebagai tanaman obat, diantaranya adalah tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*). *Rhodomyrtus tomentosa* berasal dari bahasa Yunani merupakan rhodon, yang berarti merah dan myrtose artinya myrtle, yang berarti myrtle yang berbunga merah. Karamunting termasuk dalam famili *Myrtaceae* dan Genus *Rhodomyrtus*.^{13,14} Karamunting merupakan tumbuhan yang tingginya 1-1,5 meter dengan daun yang berwarna hijau mengkilap dengan bagian bawah yang berbulu. Daun karamunting umumnya berukuran 5-7 cm dan lebarnya 2-3 cm. Selain itu, Karamunting memiliki buah beri berbentuk oval dengan panjang sekitar 1-1,5 cm dan lebar 1 cm, serta mekar berwarna merah muda atau ungu.¹³

Karamunting dari aspek biologis diketahui memiliki lebih dari 100 jenis senyawa, yang mempunyai nilai medisinal, terutama didapatkan pada daun dan buahnya. Senyawa-senyawa tersebut termasuk dalam golongan floroglusinol, flavonoid, terpenoid, tannin, glikosida antrasena, dan golongan senyawa lainnya.^{13,14} Dari senyawa yang telah ditemukan pada Karamunting didapatkan banyaknya aktivitas biologis yang diantaranya adalah aktivitas antioksidan dari senyawa flavonoid ekstrak daun karamunting, aktivitas antiinflamasi, aktivitas antifungal dan bakteri bahkan sebagai antikanker.¹³⁻¹⁶

Pada Karamunting salah satu senyawa yang berpotensi memiliki berbagai manfaat medisinal adalah quercetin. Quercetin merupakan kelompok senyawa flavonoid yang dengan berbagai efek medikamentosa nya diantaranya adalah sebagai antivirus, antiinflamasi, antioksidan, anticancer dan lain-lainnya.¹⁶

Berdasarkan beberapa penelitian diketahui bahwa quercetin ini dapat menghambat pelepasan mediator proinflamasi dan mencegah stress oksidatif.^{12,15,17} Penelitian lain juga mendapatkan bahwa quercetin juga menghambat TNF- α yang merupakan sitokin yang berperan penting dalam pembentukan leukosit, proliferasi dan diferensiasi, terutama pada hati dan saluran pencernaan yang mengakibatkan penurunan glukoneogenesis, reabsorpsi glukosa, dan aktivitas α -glukosidase.¹⁷

Seiring berkembangnya zaman komputer, internet, serta basis data yang meningkat, ini menghasilkan ilmu bioinformatika. Bioinformatika berasal dari kata “bio” dan “informatika” merupakan gabungan dari 2 ilmu yaitu ilmu biologi dan informatika (TI). Bioinformatika merupakan ilmu yang sebagai aplikasi dari alat komputasi dan analisa yang digunakan dengan tujuan menangkap dan menginterpretasikan data-data biologi molekul.¹⁸ Dalam Bioinformatika salah satu metode penelitian dalam menemukan kandidat obat adalah metode *in silico*. Penelitian *in silico* merupakan suatu penelitian preklinis dengan tujuan menghasilkan kandidat obat baru dengan menggunakan bantuan bioinformatika.

Salah satu teknik *in silico* untuk memodelkan ikatan molekul disebut docking molekul. *Molecular docking* bertujuan untuk memeriksa bagaimana ligan dan reseptor berinteraksi agar dapat dilihat apakah terdapat kecocokan dari hasil ikatan yang terbentuk berdasarkan kekuatan dari skor *docking* atau *binding energy*-nya.^{19,20} Selain *Molecular docking* dalam penelitian *in silico*, ADMET (Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas) dapat menjadi pedoman dalam pengembangan sebuah obat dari suatu senyawa.²¹

Belum banyaknya penelitian bagaimana afinitas senyawa quercetin ini terhadap TNF- α . Oleh karena itu dilakukannya penelitian ini dengan tujuan melihat potensi quercetin dari tanaman karamunting ini sebagai antiinflamasi melalui penghambatan TNF- α yang merupakan salah satu faktor terjadinya resistensi insulin, serta melihat *drugability* senyawa quercetin sebagai kandidat obat.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana secara analisa bioinformatika molecular docking senyawa quercetin dari tanaman Karamunting/kamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) berinteraksi dengan sitokin TNF- α yang berperan dalam salah satu patogenesis terjadinya resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2?
2. Menganalisis *druglikeness* zat bioaktif quercetin dengan *Lipinski's rule of five*

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana secara bioinformatika potensi target senyawa quercetin dari tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) dan interaksinya dengan sitokin TNF- α yang berperan dalam salah satu patogenesis terjadinya resistensi insulin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa interaksi hasil analisa bioinformatika antara quercetin dari tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) dengan sitokin TNF- α yang berperan dalam salah satu patogenesis terjadinya resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2
2. Menganalisis *druglikeness* zat bioaktif quercetin dengan *Lipinski's rule of five*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penulis berharap bahwa penelitian ini dapat memberikan informasi tentang manfaat tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terutama senyawa quercetin yang berpotensi sebagai salah satu

senyawa yang membantu dalam proses penyembuhan pasien diabetes melitus tipe II.

2. Penulis berharap bahwa hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber referensi dan informasi bagi penelitian lain yang tertarik dalam meneliti tentang senyawa quercetin pada diabetes melitus tipe II.

1.4.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini dapat dijadikan sumber informasi dan pengetahuan, serta bahan evaluasi bagi para tenaga kesehatan ataupun peneliti lain tentang bagaimana senyawa quercetin dari tumbuhan Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa*) ini memiliki potensi menjadi salah satu senyawa yang dapat menjadi terapi pada diabetes mellitus tipe 2.

1.4.3 Manfaat Sosial

Penelitian ini bisa menjadi sumber informasi dan pengetahuan bagi masyarakat mengenai manfaat tumbuhan karamunting yang mempunyai potensi membantu penyembuhan pasien diabetes melitus tipe II.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dzaki Rif I, Hasneli YN, Indriati G. Gambaran Komplikasi Diabetes Melitus Pada Penderita Diabetes Melitus. *J Keperawatan Prof.* 2023 Feb 18;11(1):52–69.
2. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019.
3. Roglic G. WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases.* *Int J Noncommunicable Dis.* 2016 Apr;1(1):3.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov 1;157.
5. Nani Dwi Kurniati ND. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Pembina Plaju Kota Palembang Tahun 2021. 2021.
6. Eva Decroli. *Diabetes Melitus Tipe 2.* 1st ed. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019.
7. DeFronzo, Ralph A., Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2015 Jul 23;1(1):1–22.
8. Nasution F, Azwar Siregar, Ambali. Risk Factors for The Event of Diabetes Mellitus. *J Ilmu Kesehat.* 2021 May 20;9(2):94–102.
9. Lestari L, Zulkarnain Z. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. 2021 Nov 23;7(1):237–41.
10. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Keluwih J Kesehat dan Kedokt.* 2019 Dec 17;1(1):48–52.
11. Rahmawati A, Biologi J, Sains F, Teknologi D. Mekanisme Terjadinya Inflamasi Dan Stres Oksidatif Pada Obesitas. Vol. 5, Mekanisme Terjadinya Inflamasi. 2014.

12. Chen S, Jiang H, Wu X, Fang J. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2016;2016.
13. Ernawati Sinaga, Sri Endarti Rahayu, Suprihatin, Yenisbar. *Potensi Medisinal Karamunting (Rhodomyrtus tomentosa)*. UNAS Press; 2019.
14. Zhao Z, Wu L, Xie J, Feng Y, Tian J, He X, et al. *Rhodomyrtus tomentosa (Aiton.): A review of phytochemistry, pharmacology and industrial applications research progress.* *Food Chem.* 2020 Mar 30;309.
15. Michala AS, Pritsa A. Quercetin: A Molecule of Great Biochemical and Clinical Value and Its Beneficial Effect on Diabetes and Cancer. *Diseases.* 2022 Jun 29;10(3):37.
16. Kumar R, Vijayalakshmi S, Nadanasabapathi S. Health Benefits of Quercetin. *Def Life Sci J.* 2017 May 31;2(2):142.
17. Ansari P, Choudhury ST, Seidel V, Rahman A Bin, Aziz MA, Richi AE, et al. Therapeutic Potential of Quercetin in the Management of Type-2 Diabetes Mellitus. *Life.* 2022 Aug 1;12(8).
18. Wargasetia TL. Peran Bioinformatika dalam Bidang Kedokteran. *Maranatha J Med Heal.* 2006;5(2).
19. Roy K. *In silico drug design : repurposing techniques and methodologies.* Academic Press; 2019.
20. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. *A Guide to In Silico Drug Design.* Vol. 15, *Pharmaceutics.* MDPI; 2023. p. 49.
21. Pinzi L, Rastelli G. *Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery.* Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2019.
22. Hamid HA, Roziyahira Mutazah SSZ, Yusoff MM. *Rhodomyrtus tomentosa: A phytochemical and pharmacological review.* Vol. 10, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* Innovare Academics Sciences Pvt. Ltd; 2017. p. 10–6.
23. Syarief Hasanah Hidayatullah, Cut Mourisa. Efektivitas Akar Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa (Aiton) Hassk*) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus.* *J Ilm Kohesi.* 2023 Jan 18;7(1):34–40.

24. Thanh Sang Vo, Dai Hung Ngo. The health beneficial properties of rhodomyrtus tomentosa as potential functional food. *Biomolecules*. 2019 Feb 1;9(2).
25. Idris M. Isolasi Senyawa dan Uji Bioaktivitas dari Rhodomyrtus tomentosa (W. Ait) Hassk dan Melastoma malabathricum L. 2022.
26. Lavanya G, Voravuthikunchai SP, Towatana NH. Acetone extract from rhodomyrtus tomentosa: A potent natural antioxidant. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2012;2012.
27. Sinulingga SE, Hasibuan PAZ, Suryanto D. Antibacterial activity of karamunting (Rhodomyrtus tomentosa (aiton) hassk) leaf extract and fractions. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018 Mar 1;11(3):163–5.
28. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Vol. 454, *Nature*. Nature Publishing Group; 2008. p. 428–35.
29. Jeong D, Yang WS, Yang Y, Nam G, Kim JH, Yoon DH, et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory effect of Rhodomyrtus tomentosa methanol extract. *J Ethnopharmacol*. 2013 Mar 7;146(1):205–13.
30. Fujiati F, Haryati H, Joharman J, Utami SW. In Vitro Metabolite Profiling and Anti-Inflammatory Activities of Rhodomyrtus Tomentosa with Red Blood Cell Membrane Stabilization Methods. *Reports Biochem Mol Biol*. 2022;11(3):502–10.
31. Abody SM, Mickymaray S. Antibiotics Anti-Fungal Efficacy and Mechanisms of Flavonoids. *Antibiotics*. 2020;9(45):1–42.
32. Gaoa M, Wanga H, Zhua L. Quercetin Assists Fluconazole to Inhibit Biofilm Formations of Fluconazole_Resistant Candida Albicans in In Vitro and In Vivo Antifungal Managements of Vulvovaginal Candidiasis. *Acneiform Eruptions Dermatology A Differ Diagnosis*. 2016;40:727–42.
33. Tayeh M, Nilwarangkoon S, Tanunyutthawongse C, Mahabusarakum W, Watanapokasin R. Apoptosis and antimigration induction in human skin cancer cells by rhodomyrtone. *Exp Ther Med*. 2018 Jun 1;15(6):5035–40.
34. Yang D, Wang T, Long M, Li P. Quercetin : Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. 2020;2020.
35. Victor A, David A, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological

- Importance of Quercetin : A Bioactive Flavonoid. 2016;
36. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod.* 2000;63(7):1035–42.
 37. Do Socorro Chagas MS, Behrens MD, Moragas-Tellis CJ, Penedo GXM, Silva AR, Gonçalves-De-Albuquerque CF. Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022.
 38. Chanput W, Krueyos N, Ritthiruangdej P. Anti-oxidative assays as markers for anti-inflammatory activity of flavonoids. *Int Immunopharmacol.* 2016;40:170–5.
 39. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules.* 2019;24(6).
 40. Marwati M, Anggriani A, Burhan A, Awaluddin A, Nur S, Dharmayanti R, et al. Antioxidant Activity and Cytotoxicity Against WiDR Cell and Vero Cell of The Karamunting (*Rhonomyrtus tomentosa* L.) Leaves Ethanol Extract. *Indones J Pharm Sci Technol.* 2021;8(3):111.
 41. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016;8(3):1–14.
 42. K. RM, Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages. *Int J Immunopharmacol.* 1999;21(7):435–43.
 43. Wang S, Yao J, Zhou B, Yang J, Chaudry MT, Wang M, et al. Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. *J Food Prot.* 2018;81(1):68–78.
 44. Yarahmadi A, Sarabi MM, Sayahi A, Zal F. Protective effects of quercetin against hyperglycemia-induced oxidative stress in hepatic HepG2 cell line. *Avicenna J Phytomedicine.* 2021;11(3):269–80.
 45. Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett.* 2008;269(2):315–25.
 46. Tang SM, Deng XT, Zhou J, Li QP, Ge XX, Miao L. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomed Pharmacother.* 2020;121(July 2019):109604.
 47. Rauf A, Imran M, Khan IA, ur-Rehman M, Gilani SA, Mehmood Z, et al.

- Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phyther Res.* 2018;32(11):2109–30.
48. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan 1;44:S15–33.
 49. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Prim.* 2017 Mar 30;3.
 50. Soebagijo Adi Soelistijo. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia tahun 2021.* PB. Perkeni; 2021.
 51. World Health Organization. *Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes.* 2020.
 52. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology.* 14th ed. Lange Medical Publications; 2018.
 53. Fradina B, Nugroho P. Hubungan Riwayat Keluarga Diabetes Melitus dan Riwayat Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Melitus di Wilayah Kerja Puskesmas Palaran Samarinda Tahun 2019. Vol. 1, *Borneo Student Research.* 2019.
 54. Kurniawaty E, Yanita B. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. 2016.
 55. Jun-Ming Zhang, An J. *Cytokines, Inflammation and Pain.* 2009;45(2).
 56. Jang D in, Lee A hyeon, Shin H yoon, Song H ryeong, Park J hwi, Kang T bong, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. 2021;
 57. Tampubolon, Ericso S. Pengaruh Kadar Tumor Necrosis Factor-Alpha Serum dengan Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik. *Dr Diss Univ Sumatera Utara.* 2018;
 58. Tiegs G, Horst AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2022;445–59.
 59. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling : live or let die. *Nat Publ Gr.* 2015;15(6):362–74.
 60. Dostert C, Grusdat M, Letellier E, Brenner D. *The TNF Family of Ligands and Receptors : System and Beyond.* 2019;115–60.

61. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor - alpha : Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem.* 2017;119(1):105–10.
62. Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketz JP, Kates SL, et al. Suppressive Effects of Insulin on Tumor Necrosis Factor – Dependent Early Osteoarthritic Changes Associated With Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. 2016;68(6):1392–402.
63. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and Obesity. 2010;11:145–56.
64. Susantiningsih T, Mustofa S. Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas. 2018;2:174–80.
65. Rehman K, Sajid M, Akash H. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance : how are they interlinked ? *J Biomed Sci.* 2016;1–18.
66. Astuti D, Abdushshomad Elfaizi AM. *Bioinformatika : Perkembangan, Disiplin Ilmu dan Penerapannya di Indonesia.* 2004.
67. Anh Vu L, Thi Cam Quyen P, Thuy Huong N. In silico Drug Design: Prospective for Drug Lead Discovery. *Int J Eng Sci Invent.* 2015;4(10).
68. Kenakin TP. Pharmacokinetics I: Permeation and Metabolism. *Pharmacology in Drug Discovery and Development.* 2017. 157–191 p.
69. Lipinsk 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.* 1997;23:3–25.
70. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;7(March):1–13.
71. Andi Ibrahim, Asrul Haq Alang, Madi, Baharuddin, Muhammad Aswar Ahmad, Darmawati. *Buku Metodologi.* Gunadarma Ilmu; 2018.
72. Bindea G, Mlecnik B, Hackl H, Charoentong P, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. ClueGO: A Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. *Bioinformatics.* 2009;25(8):1091–3.

73. Chen X, Wang Y, Liu M, Song X, Wang D, Zhang J. Network pharmacology-based analysis of the effects of puerarin on sarcopenia. *Ann Transl Med.* 2022;10(12):671–671.
74. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistanc. *Dan Med J.* 2014;61(7):4890.
75. Rachdaoui N. Insulin: The friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1–21.
76. Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2021;64(5):994–1006.
77. Miao R, Fang X, Wei J, Wu H, Wang X, Tian J. Akt: A Potential Drug Target for Metabolic Syndrome. *Front Physiol.* 2022;13(March).
78. Swiderska, E., Strycharz, J., Wroblewski, A., Szemraj, J., Drzewoski J and Sliwinska A. Role of PI3K/AKT pathway in insulin-mediated glucose uptake. 2018;13.
79. Huang X, Liu G, Guo J, Su ZQ. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1483–96.
80. Decroli E, Nagara Gupta K, Kusumah, Alexander K. Mekanisme Molekuler dari Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus Tipe Dua. *Maj Kedokt Andalas.* 2022;45(4):610–8.
81. Esteves J V., Yonamine CY, Machado UF. SLC2A4 expression and its epigenetic regulation as biomarkers for insulin resistance treatment in diabetes mellitus. *Biomark Med.* 2020;14(6):413–6.
82. Slca T, Lucia M. SLC2A4 gene : a promising target for pharmacogenomics of insulin resistance E ditorial. *Pharmacogenomics.* 2013;14(8):847–50.
83. S Mirza P, Monir Hossain P, Mathews C, Perla Martinez MS. Type 2-Diabetes is Associated With Elevated Levels of TNF alpha, IL-6 and Adiponectin and Low Levels of Leptin in a Population of Mexican American: A Cross-Sectional Study. *Nastional Institutes Heal.* 2012;57(1):136–42.
84. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, John GS, et al. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: Post hoc analyses of

- three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1–12.
85. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology.* 2018;26(3):685–98.
 86. Majeed HMS, Abbas AAH, Khudair MS. The role of TNF α in type2 diabetes mellitus. *Bionatura.* 2022;7(2):1–6.
 87. Ervina M, Widjajakusuma EC, Wibowo MC. Studi Pendahuluan Penambatan Molekul Senyawa Kandungan dari Cinnamomi Cortex terhadap Epitop Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pros Seniati.* 2022;6(1):174–81.
 88. Suwandi DW, Wahyuni N, Intan M SA. Simulasi In Silico Senyawa Aktif Daun Jambu Mawar (*Syzygium jambos* L. Alston) Sebagai Obat Antiinflamasi. *J Farmamedika (Pharmamedica Journal).* 2023;8(1):7–16.
 89. Xiao W, Wang D, Shen Z, Li S, Li H. Multi-body interactions in molecular docking program devised with key water molecules in protein binding sites. *Molecules.* 2018;23(9).
 90. Fu Y, Zhao J, Chen Z. Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Comput Math Methods Med.* 2018;2018.
 91. Ruswanto R. Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *J Kesehat Bakti Tunas Husada J Ilmu-ilmu Keperawatan, Anal Kesehat dan Farm.* 2015;13(1):135–41.
 92. Ferreira De Freitas R, Schapira M. A systematic analysis of atomic protein-ligand interactions in the PDB. *Medchemcomm.* 2017;8(10):1970–81.
 93. Chen D, Oezguen N, Urvil P, Ferguson C, Dann SM, Savidge TC. Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing. *Sci Adv.* 2016;2(3).
 94. Azmi SZK, Rahmah SiA, Andriani M, Farobi RL, Ahlina ALN, Sunarno S. Analisis Aktivitas Inhibisi Kuersetin Pada Bawang Merah (*Allium cepa* L.) terhadap Penetrasi SARS-CoV-2 Menggunakan Metode Molecular Docking. *J Alauddin.* 2021;8(9):328–35.
 95. Ekawasti F, Sa'diah S, Cahyaningsih U, Dharmayanti NLPI, Subekti DT.

- Molecular Docking Senyawa Jahe Merahdan Kunyit pada Dense Granules Protein-1Toxoplasma gondii dengan Metode In Silico. *J Vet.* 2021;22(4):474–84.
96. Xiao HY, Li N, Duan JJW, Jiang B, Lu Z, Ngu K, et al. Biologic-like in Vivo Efficacy with Small Molecule Inhibitors of TNF α Identified Using Scaffold Hopping and Structure-Based Drug Design Approaches. *J Med Chem.* 2020;63(23):15050–71.
 97. Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem.* 1987;262(15):6951–4.
 98. Checco JW, Eddinger GA, Rettko NJ, Chartier AR, Gellman SH. Tumor Necrosis Factor- α Trimer Disassembly and Inactivation via Peptide-Small Molecule Synergy. *ACS Chem Biol.* 2020;15(8):2116–24.
 99. Kralj S, Jukič M, Bren U. Molecular Filters in Medicinal Chemistry. *Encyclopedia.* 2023;3(2):501–11.
 100. Chandrasekaran B, Abed SN, Al-Attaqchi O, Kuche K, Tekade RK. Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties. Vol. 2, Dosage Form Design Parameters. Elsevier Inc.; 2018. 731–755 p.
 101. Novianty R. Analysis Of Pharmacokinetics, Toxicity And Drug-Likeness Of Five Areca Nuts Compounds As Antidepressants In Silico. *J Inov Pendidik dan Sains.* 2023;4(1):61–6.