

SKRIPSI

**INTERAKSI SENYAWA KUERSETIN DARI TANAMAN
KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) DENGAN INTERLEUKIN-6
(IL-6) PADA DIABETES MELITUS TIPE 2: ANALISIS
BIOINFORMATIK**

Skripsi

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



Oleh:

MUHAMMAD IHSAN HANAFI

04011382025208

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

HALAMAN PENGESAHAN

Interaksi Senyawa Kuersetin dari Tanaman Karamunting (*Rhodomirtus tomentosa*) Dengan *Interleukin-6 (IL-6)* pada Diabetes Melitus Tipe 2:

Analisis Bioinformatik

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

Oleh :

Muhammad Ihsan Hanafi

Palembang, 4 Januari 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

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

NIP. 196609291996011001



Pembimbing II

Dr. dr. Nita Parisa, M. Bmd

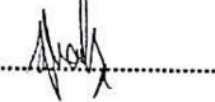
NIP. 198812132014042001



Penguji I

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

NIP. 199008302014042001



Pembimbing II

Dr. Evi Lusiana, M.Biomed

NIP. 198812132014042004

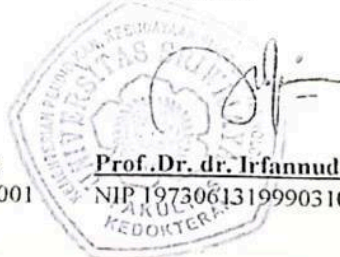


Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M. Kes
NIP 197802272010122001



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO. M.Pd. KED
NIP 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “ Interaksi Senyawa Kuersetin Dari Tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Dengan Interleukin-6 (IL-6) Pada Diabetes Melitus Tipe 2: Analisis Bioinformatik” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 4 Januari 2024

Palembang, 4 Januari 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

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

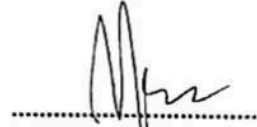
NIP. 196609291996011001



Pembimbing II

Dr. dr. Nita Parisa, M. Bmd

NIP. 198812132014042001



Penguji I

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

NIP. 199008302014042001



Pembimbing II

Dr. Evi Lusiana, M.Biomed

NIP. 198812132014042004

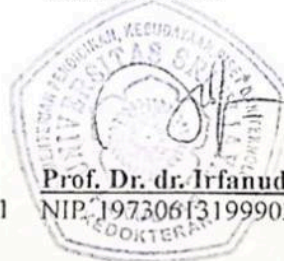


Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO, M.Pd, KED
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Ihsan Hanafi
NIM : 04011382025208
Judul : Interaksi Senyawa Kuersetin Dari Tanaman Karamunting
(*Rhodomyrtus tomentosa*) Dengan Interleukin-6 (IL-6) Pada
Diabetes Melitus Tipe 2: Analisis Bioinformatik

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 siapa pun.



Palembang, 4 Januari 2024



Muhammad Ihsan Hanafi

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Muhammad Ihsan Hanafi
NIM : 04011382025208
Judul : Interaksi Senyawa Kuersetin Dari Tanaman Karamunting
(*Rhodomyrtus tomentosa*) Dengan Interleukin-6 (IL-6) Pada
Diabetes Melitus Tipe 2: Analisis Bioinformatik

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 sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

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

Palembang, 4 Januari 2024



Muhammad Ihsan Hanafi

ABSTRAK

Interaksi Senyawa Kuersetin dari Tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Dengan Interleukin-6 (IL-6) pada Diabetes Melitus Tipe 2: Analisis Bioinformatik

(Muhammad Ihsan Hanafi, 28 Desember 2023)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang : Indonesia menduduki peringkat ke-5 di dunia terkait jumlah penyandang diabetes terbanyak dan diprediksi akan meningkat jumlahnya dari 19,5 juta menjadi 28,6 juta pada tahun 2045. Sekitar 90% dari kasus diabetes merupakan DM tipe 2 yang akibat resistensi insulin, yang dapat disebabkan oleh IL-6. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) merupakan sebuah tanaman yang kerap dijadikan sebagai obat tradisional. Kuersetin merupakan salah satu senyawa Karamunting dengan khasiat medisinal seperti antiinflamasi dan antioksidan. Kemajuan dalam bidang bioinformatika telah memudahkan kita dalam bidang penemuan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui secara bioinformatika bagaimana potensi medisinal senyawa kuersetin dari Karamunting dan interaksinya dengan IL-6 yang berperan dalam patogenesis DM tipe 2.

Metode : Metode penelitian yang digunakan adalah deskriptif eksploratif dengan desain penelitian *pre-experimental* yang dilakukan secara *in silico*.

Hasil : Hasil prediksi *Lipinski's rule of five*, menunjukkan bahwa kuersetin memenuhi seluruh kriteria aturan *druglikeness*. Hasil analisis *docking* nilai *binding affinity* sebesar -7,1 kkal/mol, lebih rendah dibandingkan dengan ligan alami yang bernilai -3.8 kkal/mol. Visualisasi *docking* menunjukkan bahwa kuersetin memiliki sedikit kemiripan interaksi residu asam amino dengan ligan alami.

Kesimpulan : Hasil *docking* kuersetin memiliki *binding affinity* yang lebih rendah dari ligan alami, namun visualisasi menunjukkan adanya perbedaan interaksi. Kuersetin juga memenuhi kriteria *druglikeness* sehingga berpotensi untuk dijadikan obat oral.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe II, IL-6, *Rhodomyrtus tomentosa*, Kuersetin, *In Silico*, *Molecular Docking*

ABSTRACT

Interaction Between Quercetin of Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) and Interleukin-6 (IL-6) in Type 2 Diabetes Mellitus: A Bioinformatic Analysis

(Muhammad Ihsan Hanafi, 28 Desember 2023)

Sriwijaya University Faculty of Medicine

Background : Indonesia was ranked 5th worldwide regarding diabetic patients with a total number of 19,5 millions, and is expected to increase by around 21.3 millions by 2045. 90% of the case is a Type 2 Diabetes Mellitus that were caused by insulin resistance, which can be triggered by IL-6. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) is a plant that often be used as a herbal medicine. Quercetin is one of many compounds found in Karamunting with medical properties such as anti-inflammatory and antioxidant. The advancements of the bioinformatic field facilitates the drug development field also. 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 IL-6 which plays a role in one of the pathogenesis of insulin resistance.

Methods : The research method used in this research is descriptive explorative with pre-experimental in silico design.

Result : Based on the prediction result of *Lipinski's rule of five*, quercetin met all the criteria of druglikeness. The docking result shown that the binding affinity of quercetin and Tnf-a complex was -7.1 kcal/mol, which is lower than the native ligand that is around -3.8 kcal/mol. It is shown by the docking visualization that quercetin had a little resemblances in the amino acid residues interaction compared to that of the native ligand.

Conclusion : The molecular docking result has shown that quercetin does have a lower binding affinity than the native ligand, but the interaction results were not so similar. Nevertheless, quercetin still had the potential to be developed as a IL-6 blocker. Quercetin also passed the druglikeness test so that it has the potential to be an oral medicine

Keyword : Diabetes Melitus Tipe II, IL-6, *Rhodomyrtus tomentosa*, Kuersetin, *In Silico*, *Molecular Docking*

RINGKASAN

INTERAKSI SENYAWA KUERSETIN DARI TANAMAN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) DENGAN *INTERLEUKIN-6 (IL-6)* PADA DIABETES MELITUS TIPE 2 : ANALISIS BIOINFORMATIK

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 28 Desember 2023.

Muhammad Ihsan Hanafi; Dibimbing oleh Prof Dr. dr. Mgs Irsan Saleh M.Biomed, dr. Nita Parisa M.Bmd, dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc., PhD dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

xxi + 65 halaman, 9 tabel, 12 gambar, 10 lampiran

RINGKASAN

Indonesia menduduki peringkat ke-5 di dunia terkait jumlah penyandang diabetes terbanyak dan diprediksi akan meningkat jumlahnya dari 19,5 juta menjadi 28,6 juta pada tahun 2045. Sekitar 90% dari kasus diabetes merupakan DM tipe 2 yang akibat resistensi insulin, yang dapat disebabkan oleh IL-6. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) merupakan sebuah tanaman yang kerap dijadikan sebagai obat tradisional. Kuersetin merupakan salah satu senyawa Karamunting dengan khasiat medisinal seperti antiinflamasi dan antioksidan. Kemajuan dalam bidang bioinformatika telah memudahkan kita dalam bidang penemuan obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui secara bioinformatika bagaimana potensi medisinal senyawa kuersetin dari Karamunting dan interaksinya dengan IL-6 yang berperan dalam patogenesis DM tipe 2.

Keywords : Diabetes Melitus Tipe II, IL-6, *Rhodomyrtus tomentosa*, Kuersetin, *In Silico*, *Molecular Docking*

SUMMARY

INTERACTION BETWEEN QUERCETIN OF KARAMUNTING (*Rhodomyrtus tomentosa*) AND INTERLEUKIN-6 (IL-6) IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A BIOINFORMATIC ANALYSIS

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 28, 2023

Muhammad Ihsan Hanafi; supervised by Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh

M.Biomed, dr. Nita Parisa M.Bmd, dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc.,
PhD and dr. Evi Lusiana, M.Biomed

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxi + 65 pages, 9 tables, 12 pictures, 10 lampiran

Summary

Indonesia was ranked 5th worldwide regarding diabetic patients with a total number of 19,5 millions, and is expected to increase by around 21.3 millions by 2045. 90% of the case is a Type 2 Diabetes Mellitus that were caused by insulin resistance, which can be triggered by IL-6. Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) is a plant that often be used as a herbal medicine. Quercetin is one of many compounds found in Karamunting with medical properties such as anti-inflammatory and antioxidant. The advancements of the bioinformatic field facilitates the drug development field also. 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 IL-6 which plays a role in one of the pathogenesis of insulin resistance.

Keywords : Diabetes Melitus Tipe II, IL-6, *Rhodomyrtus tomentosa*, Kuersetin, *In Silico*, *Molecular Docking*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa penulis ucapkan, karena atas berkat dan anugerah-Nya skripsi dengan judul “Interaksi Senyawa Kuersetin dari Tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) Dengan Interleukin-6 (IL-6) pada Diabetes Melitus Tipe 2 : Analisis Bioinformatik” 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. Nita Parisa M.Bmd sebagai pembimbing yang telah meluangkan banyak waktu, ide, tenaga, serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penyusunan skripsi ini.
2. dr. Ayesha Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc., PhD dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed sebagai penguji yang telah memberikan arahan dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
3. Orang tua (Muhammad Syarifuddin dan Nova Eviyanti) 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, 1 Desember 2023



Muhammad Ihsan Hanafi

DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan.....	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi.....	iv
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Daftar Singkatan	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	4
Tujuan Penelitian.....	4
Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
Diabetes Melitus.....	6
Definisi Diabetes Melitus.....	6
Epidemiologi Diabetes Melitus	6
Klasifikasi Diabetes Melitus	7
Faktor Risiko Diabetes Melitus	9
Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	11
Tatalaksana Diabetes Melitus Tipe 2	14
Interleukin-6.....	20
Definisi dan Struktur Interleukin-6.....	20
Fungsi Fisiologis Interleukin-6.....	21
Jalur Persinyalan Interleukin-6.....	22
Penyakit yang Berhubungan dengan Interleukin-6.....	23
Interleukin-6 sebagai Target Pengobatan.....	23
Karamunting	27

	Morfologi dan Klasifikasi Karamunting	27
	Kandungan Senyawa Karamunting	28
	Khasiat Medisinal Karamunting	30
	Kuersetin.....	33
	Fisikokimia Kuersetin.....	33
	Farmakokinetik Kuersetin	34
	Efek Antiinflamasi Kuersetin.....	35
	Efek Samping Toksik Kuersetin.....	35
	Bioinformatika	37
	Bioinformatika dalam Penemuan Obat	37
	<i>Molecular Docking</i>	37
	<i>Lipinski's Rule of Five</i>	39
	Kerangka Teori.....	41
BAB III	METODE PENELITIAN.....	42
	Jenis Penelitian.....	42
	Waktu dan Tempat Penelitian	42
	Sampel	42
	Variabel Penelitian	42
	Variabel Bebas.....	42
	Variabel Terikat	43
	Variabel Kontrol.....	43
	Definisi Operasional.....	43
	Alat dan Bahan	44
	Cara Kerja Penelitian.....	45
	Kerangka Operasional	48
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	49
	Hasil dan Pembahasan Penelitian.....	49

	<i>Analisis druglikeness</i> dengan Lipinski's Rule of Five	49
	<i>Docking</i> Ligan dan Protein Target.....	51
BAB IV	KESIMPULAN	59
	Kesimpulan	59
	Saran	59
	Daftar Pustaka	60
	Lampiran	68
	Biodata	75

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional Variabel.....	43
Tabel 3.2 Perangkat yang digunakan	44
Tabel 3.3 Laman akses dan laman unduh yang digunakan	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>The ominous octet</i> dari hiperglikemia.....	12
Gambar 2.2 Mekanisme resistensi insulin.....	14
Gambar 2.3 Struktur 3D protein IL-6	20
Gambar 2.4 Jenis-jenis reseptor interleukin	22
Gambar 2.5 Jarak persinyalan IL-6	23
Gambar 2.6 <i>Classic Signalling</i> dan <i>Trans-signalling</i> dari protein IL-6	24
Gambar 2.7 Struktur kimia senyawa flavonoid	28
Gambar 2.8 Struktur kimia senyawa kuersetin.....	33
Gambar 2.9 Langkah-langkah <i>Molecular Docking</i>	40

DAFTAR SINGKATAN

DM	: <i>Diabetes melitus</i>
DPP	: <i>Dipeptidyl Peptidase</i>
DPPH	: <i>2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>
FFAs	: <i>Free Fatty Acids</i>
GLP	: <i>Glucagon-Like Peptide</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporters</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IRAK	: <i>Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
RBP	: <i>Retinol-Binding Protein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT	: <i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
SGLT	: <i>Sodium Glucose co-Transporter</i>
SDF	: <i>Structured Data File</i>
SMILES	: <i>Simplified Molecular-Input Line-Entry System</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrotizing Factor-α</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah sebuah penyakit kronis progresif yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar gula darah melebihi batas normal. Kondisi ini dapat terjadi apabila terdapat masalah dalam produksi insulin oleh pankreas, atau ketika insulin tidak dapat digunakan secara efektif oleh tubuh.¹ Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021, Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia terkait negara dengan jumlah penderita DM terbanyak, dengan total 19,5 juta penderita. Jumlah penderita ini diprediksi akan meningkat menjadi 28,6 juta pada tahun 2045.²

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2019, diabetes dapat diklasifikasikan menjadi Diabetes Melitus tipe 1, Diabetes Melitus tipe 2, Diabetes Melitus Gestasional, dan Diabetes tipe spesifik lainnya.³ DM tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum, ditemukan pada sekitar 90% dari seluruh kasus diabetes di seluruh dunia. Pada penyakit ini, sel-sel tubuh tidak dapat merespon insulin secara aktif, sehingga kerja hormon tersebut menjadi kurang efektif. Kondisi ini dinamakan resistensi insulin, yang selanjutnya dapat menyebabkan overproduksi insulin. Seiring waktu, sel beta pankreas mengalami penurunan fungsi sehingga produksi insulin menjadi tidak memadai, dan menyebabkan hiperglikemia.²

Patogenesis resistensi insulin dalam DM tipe 2 dapat disebabkan oleh kondisi inflamasi. Pada kondisi inflamasi, dapat terjadi peningkatan asam lemak bebas atau free fatty acids (FFAs) dan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), faktor nekrosis tumor (TNF) dan resistin diproduksi dan dilepaskan. Faktor-faktor ini berkontribusi dalam mengganggu pensinyalan

insulin yaitu (IRS–phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway) dan aktivasi jalur inflamasi (JUN amino-terminal kinase (JNK), IκB kinase (IKK) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) yang mengganggu atau merusak jalur pensinyalan transduksi insulin.³

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang paling banyak dipelajari mengenai hubungannya dengan resistensi insulin. Kadar IL-6 didapatkan lebih tinggi pada individu dengan insulin yang resisten daripada individu dengan insulin yang sensitif. IL-6 dapat menyebabkan resistensi insulin dengan menghambat jaras persinyalan insulin tertentu yang berperan dalam menekan transduksi sinyal insulin dengan fosforilasi serin IRS1 dan aktivasi jaras persinyalan JAK-STAT, yang kemudian menyebabkan penurunan ekspresi GLUT-4 dan IRS1.⁴

Sekarang telah tersedia banyak opsi pengobatan untuk para penyandang DM Tipe 2. Obat lini pertama yang telah diterima secara luas untuk penyakit ini adalah Metformin karena efek anti-hiperglikemiknya tahan lama, risiko hipoglikemia rendah, aman untuk pasien dengan riwayat jantung, dan harganya murah. Namun, obat ini memiliki efek samping yang dapat mengganggu sistem pencernaan sehingga 25% pasien DM tipe 2 tidak dapat mengonsumsinya dalam jumlah yang adekuat. Obat-obat antidiabetes lainnya juga banyak yang memiliki efek samping seperti gejala gastrointestinal, gagal jantung, dan edema. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan dengan efek samping minimal, dan salah satu caranya adalah dengan menggunakan ekstrak tumbuhan sebagai terapi alternatif.⁵

Rhodymyrtus tomentosa atau yang akrab disebut Karamunting merupakan sejenis tanaman perdu di bawah famili *Myrtaceae* yang umumnya tersebar di daerah Asia Tenggara.⁶ Tanaman ini sering digunakan sebagai obat herbal untuk menyembuhkan bermacam-macam penyakit.⁷ Setiap bagian dari tanaman ini telah sejak lama digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat Vietnam, Tiongkok, dan Malaysia. Masyarakat Indonesia juga

kerap menggunakan bagian akar dan daun dari tanaman ini untuk menyembuhkan diare dan sakit perut. Penelitian farmakologis modern juga telah menunjukkan bahwa Karamunting memiliki khasiat yang sangat banyak di bidang farmakologi, yakni sebagai antibakteri, antitumor, antiinflamasi, dan antioksidan.⁸ Khasiat yang berlimpah ini disebabkan oleh adanya peran senyawa-senyawa fenolik yang terkandung di dalamnya.⁹

Sejauh ini, telah teridentifikasi 19 senyawa fenolik yang terkandung dalam buah Karamunting, salah satunya adalah senyawa golongan flavonoid.⁹ Senyawa golongan flavonoid merupakan polifenol yang umum ditemukan dalam berbagai buah dan sayuran yang biasa kita konsumsi sehari-hari. Mereka termasuk kedalam golongan metabolit sekunder yang aktif secara biologis, dan berperan sebagai produsen pigmen untuk memberi warna dan aroma pada tumbuhan. Senyawa ini memiliki khasiat antiviral, antialergi, antibakteri, dan antiinflamasi.¹⁰ Salah satu senyawa flavonoid yang terkandung dalam Karamunting dan telah diketahui memiliki efek antidiabetes, antioksidan serta antiinflamasi adalah kuersetin.¹¹ Hasil penelitian Xiong dkk. (2019) menunjukkan bahwa kuersetin dapat menurunkan produksi IL-6 dan mediator inflamasi lainnya dengan cara menekan jaras persinyalan NF-KB.¹²

Kemajuan yang sangat marak pada bidang ilmu komputasi telah memudahkan kita dalam melakukan penelitian dan penemuan obat. Terdapat banyak metode untuk menemukan kandidat obat baru dengan pendekatan berbasis ilmu komputasi secara *in silico*, seperti contohnya *molecular docking*, *pharmacophore modeling*, dan *comparative molecular field analysis* (CoMFA).¹³ *Molecular docking* adalah metode penemuan obat secara *in silico* yang telah digunakan secara luas. Singkatnya, metode ini dapat menguji interaksi antara ligand dan reseptor dengan cara mengidentifikasi kemungkinan-kemungkinan orientasi ligand pada sebuah *binding site* dan menilai afinitas dari ligand pada masing-masing orientasi tersebut.¹⁴

Meningkat angka kejadian penyandang DM tipe 2 yang semakin meningkat secara global dan masih banyaknya efek samping dari obat-obat antidiabetes sintetik, maka perlu dilakukan penelitian ini untuk menganalisis interaksi senyawa aktif kuersetin dari *Rhodomyrtus tomentosa* dengan IL-6 dengan metode *molecular docking*, agar kita dapat memprediksi apakah ekstrak dari tumbuhan tersebut dapat dijadikan sebagai sebagai salah satu terapi alami untuk DM tipe 2 yang efektif dalam mencegah terjadinya resistensi insulin dengan efek samping yang minimal.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana analisis *molecular docking* serta *druglikeness* dari senyawa kuersetin dari tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) terhadap IL-6?

1.3 Tujuan Masalah

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui secara bioinformatika bagaimana potensi medisinal senyawa kuersetin dari tanaman Karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*) dan interaksinya dengan IL-6 yang berperan dalam pathogenesis Diabetes Melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui tingkat *Binding Affinity* dari interaksi antara senyawa aktif kuersetin dari *Rhodomyrtus tomentosa* dengan IL-6.
2. Menganalisis kriteria *druglikeness* senyawa aktif kuersetin dari *Rhodomyrtus tomentosa*.

1.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat interaksi yang signifikan antara senyawa aktif kuersetin dari *Rhodomyrtus tomentosa* dengan IL-6.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi tambahan bagi kepustakaan terkait interaksi antara senyawa aktif kuersetin dari *Rhodomyrtus tomentosa* dengan IL-6.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam penelitian terkait penemuan kandidat obat antidiabetes.

1.5.3 Manfaat Sosial

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi bagi masyarakat mengenai manfaat tumbuhan *Rhodomyrtus tomentosa* sebagai salah satu obat tradisional yang berpotensi untuk membantu penyembuhan penyakit Diabetes Melitus tipe 2.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global report on diabetes: executive summary. World Health Organization; 2016.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JC, Mbanya JC, Pavkov ME. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022 Jan 1;183:109119.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*. 2019 Jan 1;42(Supplement_1):S13-28.
4. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation*. 2021 Sep 18:1-4.
5. Lee J, Noh S, Lim S, Kim B. Plant extracts for type 2 diabetes: From traditional medicine to modern drug discovery. *Antioxidants*. 2021 Jan 9;10(1):81.
6. KUNTORINI EM. Anatomical structure, flavonoid content, and antioxidant activity of *Rhodomyrtus tomentosa* leaves and fruits on different age and maturity level. Anatomical structure, flavonoid content, and antioxidant activity of *Rhodomyrtus tomentosa* leaves and fruits on different age and maturity level. 2019.
7. Marwati M, Nur S, Khairi N, Nursamsiar N. PENGARUH METODE EKSTRAKSI TERHADAP AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK DAUN KARAMUNTING (*Rhodomyrtus Tomentosa* (Aiton) Hassk) DENGAN METODE DPPH. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 2022 Jul 31;5(2):183-91.

8. Zhao Z, Wu L, Xie J, Feng Y, Tian J, He X, Li B, Wang L, Wang X, Zhang Y, Wu S. *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton.): A review of phytochemistry, pharmacology and industrial applications research progress. *Food chemistry*. 2020 Mar 30;309:125715.
9. Sinaga E, Rahayu SE. Potensi medisinal karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*). 2019.
10. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Biomolecules*. 2019 Sep 1;9(9):430.
11. Azeem M, Hanif M, Mahmood K, Ameer N, Chughtai FR, Abid U. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: A review. *Polymer Bulletin*. 2023 Jan;80(1):241-62.
12. Xiong G, Ji W, Wang F, Zhang F, Xue P, Cheng M, Sun Y, Wang X, Zhang T. Quercetin inhibits inflammatory response induced by LPS from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts via suppressing NF- κ B signaling pathway. *BioMed research international*. 2019 Aug 20;2019.
13. Patel L, Shukla T, Huang X, Ussery DW, Wang S. Machine learning methods in drug discovery. *Molecules*. 2020 Nov 12;25(22):5277.
14. Richardson RJ, Johnson DE, editors. *Computational Systems Pharmacology and Toxicology*. Royal Society of Chemistry; 2017 Mar 1.
15. Soebagijo Adi Soelistijo. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia tahun 2021*. PB. Perkeni; 2021.
16. Depkes RI. *Pharmaceutical care untuk penyakit diabetes mellitus*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005.
17. Rahayu E, Kamaluddin R, Sumarwati M. Pengaruh Program Diabetes Self Management Education Berbasis Keluarga terhadap Kualitas Hidup Penderita Diabetes Melitus Tipe II di Wilayah Puskesmas II Baturraden. *Jurnal Keperawatan Soedirman*. 2014 Nov 1;9(3):163-72.

18. Depkes RI. Pedoman pengendalian diabetes melitus dan penyakit metabolik. Jakarta: Depkes RI. 2008.
19. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care*. 2010 Dec 1;33(12):e147-67.
20. Trisnawati SK, Setyorogo S. Faktor risiko Kejadian diabetes melitus tipe II di puskesmas kecamatan cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal ilmiah kesehatan*. 2013 Jan;5(1):6-11.
21. Gusti E. Hubungan Faktor Risiko Usia, Jenis Kelamin, Kegemukan dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Wilayah Kerja Puskesmas Mataram. *Media Bina Ilmiah*. 2014;8(1):39-44.
22. Soeryoko H. Tanaman obat ampuh penakluk diabetes mellitus. Yogyakarta: Andi offset. 2005.
23. Soegondo S, Sukardji K. Hidup Secara Mandiri dengan Diabetes Melitus Kencing Manis Sakit Gula. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2008.
24. Syamsiyah N. Berdamai dengan diabetes. *Bumi Medika*; 2022.
25. Kemenkes RI. Petunjuk Teknis Pengukuran Faktor Risiko Diabetes Mellitus. Jakarta: KEMENKES RI. 28 Juli 2015.
26. Muhammad AA. Resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin sebagai faktor penyebab diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2018;8(2):174-174.
27. Banjarnahor E, Wangko S. Sel beta pankreas sintesis dan sekresi insulin. *Jurnal Biomedik: JBM*. 2012;4(3).
28. Lisiswanti R, Cordita RN. Aktivitas fisik dalam menurunkan kadar glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Majority*. 2016 Sep 1;5(3):140-144.

29. Agus RP. Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2019 Dec 30;8(2):354-8.
30. Prasetyo A. Tatalaksana diabetes melitus pada pasien geriatri. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2019 Jun 3;46(6):420-2.
31. Tjandrawinata RR, Medica D. Patogenesis diabetes tipe 2: resistensi defisiensi insulin. *Dexa Laboratories of Biomolecular Sciences (DLBS)*. 2016;1(1):1-5.
32. Gamas L, Matafome P, Seiça R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *Journal of diabetes research*. 2015 Oct;2015.
33. Kelana E, Nasrul E, Yaswir R, Desywar D. Korelasi Indeks 20/(C-Peptide Puasa× Glukosa Darah Puasa) Dengan Homa-Ir Untuk Menilai Resistensi Insulin Diabetes Melitus Tipe 2. *Majalah Kedokteran Andalas*. 2016 May 4;38(3):155-64.
34. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*. 2019 Nov 1;157:107843.
35. 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.
36. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014 Oct 1;6(10):a016295.
37. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):1007-23.
38. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, Tamura T, Wada S, Findlay DM, Martin TJ, Hirota H, Taga T, Kishimoto T, Suda T. Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic

- cells but not on osteoclast progenitors. *The Journal of experimental medicine*. 1995 Nov 1;182(5):1461-8.
39. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020 Apr 30;8(5):101.
40. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*, 9e. 2018.
41. Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, Marković D, Buač M, Diklić M, Kraguljac-Kurtović N, Damjanović S, Milenković P, Gotić M, Raj PK. Proinflammatory cytokine IL-6 and JAK-STAT signaling pathway in myeloproliferative neoplasms. *Mediators of inflammation*. 2015.
42. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020 Jun;16(6):335-45.
43. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clinical Cancer Research*. 2015 Mar 15;21(6):1248-57.
44. Sinaga E, Rahayu SE. Potensi medisinal karamunting (*Rhodomyrtus tomentosa*). 2019.
45. Zhao Z, Wu L, Xie J, Feng Y, Tian J, He X, Li B, Wang L, Wang X, Zhang Y, Wu S. *Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton.): A review of phytochemistry, pharmacology and industrial applications research progress. *Food chemistry*. 2020 Mar 30;309:125715.
46. Julianto TS. *Fitokimia Tinjauan Metabolit Sekunder dan Skrining Fitokimia*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia. 2019.
47. Zhang YB, Li W, Zhang ZM, Chen NH, Zhang XQ, Jiang JW, Wang GC, Li YL. Two new triterpenoids from the roots of *Rhodomyrtus tomentosa*. *Chemistry Letters*. 2016 Mar 5;45(3):368-70.
48. Zhang YL, Zhou XW, Wu L, Wang XB, Yang MH, Luo J, Luo JG, Kong LY. Isolation, structure elucidation, and absolute configuration of syncarpic acid-

- conjugated terpenoids from *Rhodomyrtus tomentosa*. *Journal of Natural Products*. 2017 Apr 28;80(4):989-98.
49. Zhao LY, Liu HX, Wang L, Xu ZF, Tan HB, Qiu SX. Rhodomyrtosone B, a membrane-targeting anti-MRSA natural acylphloroglucinol from *Rhodomyrtus tomentosa*. *Journal of ethnopharmacology*. 2019 Jan 10;228:50-7.
 50. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, Liu H, Yin Y. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016 Mar 15;8(3):167.
 51. Terao J. Potential role of quercetin glycosides as anti-atherosclerotic food-derived factors for human health. *Antioxidants*. 2023 Jan 23;12(2):258.
 52. Batiha GE, Beshbishy AM, Ikram M, Mulla ZS, El-Hack ME, Taha AE, Algammal AM, Elewa YH. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020 Mar 23;9(3):374.
 53. David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy reviews*. 2016 Jul;10(20):84.
 54. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, Lampen A. Safety aspects of the use of quercetin as a dietary supplement. *Molecular nutrition & food research*. 2018 Jan;62(1):1700447.
 55. Patel L, Shukla T, Huang X, Ussery DW, Wang S. Machine learning methods in drug discovery. *Molecules*. 2020 Nov 12;25(22):5277.
 56. de Azevedo WF, editor. *Docking screens for drug discovery*. New York, NY: Humana Press; 2019.
 57. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*. 2012 Dec 1;64:4-17.

58. Chandrasekaran B, Abed SN, Al-Attraqchi O, Kuche K, Tekade RK. Computer-Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties. Vol. 2, Dosage Form Design Parameters. Elsevier Inc.; 2018. 731–755 p.
59. 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.
60. 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).
61. Malik A, Naz A, Ahmad S, Hafeez M, Awan FM, Jafar TH, Zahid A, Ikram A, Rauff B, Hassan M. Inhibitory potential of phytochemicals on interleukin-6-mediated T-cell reduction in COVID-19 patients: A computational approach. *Bioinformatics and Biology Insights*. 2021 Jun;15:11779322211021430.
62. Chun JY, Tummala R, Nadiminty N, Lou W, Liu C, Yang J, Evans CP, Zhou Q, Gao AC. Andrographolide, an herbal medicine, inhibits interleukin-6 expression and suppresses prostate cancer cell growth. *Genes & cancer*. 2010 Aug;1(8):868-76.
63. 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.
64. 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.
65. Ekawasti F, Sa'diah S, Cahyaningsih U, Dharmayanti NLPI, Subekti DT. Molecular Docking Senyawa Jahe Merah dan Kunyit pada Dense Granules Protein-1 Toxoplasma gondii dengan Metode In Silico. *J Vet*. 2021;22(4):474–84.

66. 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.