

Studi In Silico Senyawa Daun Salam Sebagai Antidiabetes Melalui Mekanisme Inhibitor SGLT-2

(In Silico Study of Bay Leaf Compounds as Antidiabetic Agents via SGLT-2 Inhibition Mechanism)

Saeful Amin¹, Nenden Laila Nurafifah Muhtar^{2*}, Dhiyaa Kaamilah³, Tipani Sri Yulianingsih⁴

Universitas Bakti Tunas Husada, Jawa Barat, Indonesia^{1,2,3,4}

saefulamin@universitas-bth.ac.id¹ lailanenden521@gmail.com² dhiyaakaamilah008@gmail.com³

sriyulianingsihtifani@gmail.com⁴



Riwayat artikel

Diterima pada 25 Juli 2024

Revisi 1 pada 30 Juli 2024

Revisi 2 pada 8 Agustus 2024

Revisi 3 pada 19 Agustus 2024

Disetujui pada 6 September 2024

Abstract

Purpose: This study aims to investigate the potential of bioactive compounds from Indonesian bay leaf (*Syzygium polyanthum*) as Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for the treatment of diabetes mellitus using an in silico approach.

Methodology/approach: The methodology included identifying bioactive compounds from bay leaf, preparing the SGLT-2 protein structure, molecular docking using Molegro Virtual Docker, molecular dynamics simulations with YASARA Dynamics, and data analysis focusing on rerank scores and RMSD (Root Mean Square Deviation) values.

Result/findings: The *in silico* study revealed that several bioactive compounds in bay leaf, such as flavonoids and phenolic acids, exhibit a strong affinity and specific interaction with SGLT-2, which yielded more negative rerank scores than empagliflozin, indicating stronger binding affinity. Molecular dynamics simulations confirmed the stability of ligand-protein binding, particularly for 3,4-dicaffeoylquinic acid.

Conclusions: Bay leaf compounds like flavonoids and phenolic acids showed strong binding to SGLT-2, with better rerank scores than empagliflozin. Molecular dynamics confirmed stable interactions, especially for 3,4-dicaffeoylquinic acid.

Limitations: This study is limited by variations in dosage and treatment duration in existing research, the use of animal models that do not fully replicate human type 2 diabetes, and the need for further *in vitro* and *in vivo* validation.

Contribution: This study supports bay leaf as a potential antidiabetic phytopharmaca via SGLT-2 inhibition. In silico methods aid drug discovery and align with evidence of its blood sugar-lowering effects. Further *in vitro* and *in vivo* studies are needed to confirm efficacy and safety.

Keywords: Diabetes Mellitus, In Silico, Molecular Docking, Molecular Dynamics, SGLT-2 Inhibitor, *Syzygium polyanthum*

How to Cite: Amin, S., Muhtar, N., L., N., Kaamilah, D., Yulianingsih, T, S. (2024). Studi In Silico Senyawa Bioaktif Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Sebagai Antidiabetes Melalui Mekanisme Inhibitor SGLT-2. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21-29.

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat, termasuk di Indonesia (Galicia-Garcia et al., 2020; Vernanda & Sari, 2024). Penyakit ini ditandai dengan hiperglikemia, yaitu kondisi kadar glukosa darah yang tinggi, akibat defisiensi sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya (Hardianto, 2020). Hiperglikemia kronis

dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, neuropati, dan retinopati, yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien (Soelistijo et al., 2021). Pengelolaan diabetes memerlukan pendekatan komprehensif yang meliputi perubahan gaya hidup, terapi farmakologi, dan edukasi pasien (Setyoningrum et al., 2024).

Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 yang dirilis oleh Kementerian Kesehatan, prevalensi diabetes melitus pada penduduk Indonesia berusia 15 tahun ke atas meningkat menjadi 11,7%, naik dari 10,9% pada tahun 2018. Peningkatan ini menunjukkan bahwa diabetes tipe 2 merupakan jenis yang paling umum, mencakup 50,2% dari total kasus yang teridentifikasi. Sebagian besar penderita diabetes tipe 2 berada pada kelompok usia lanjut, terutama di rentang usia 55 tahun ke atas (Bharti, 2022). Meskipun angka diagnosis cukup tinggi, proporsi penderita yang menjalani pengobatan teratur dan melakukan kunjungan ulang ke fasilitas kesehatan masih relatif rendah, yang menunjukkan adanya tantangan dalam pengelolaan penyakit ini. Jika tidak ada intervensi yang efektif, prevalensi diabetes di Indonesia diproyeksikan meningkat menjadi 16,09% pada tahun 2045. Namun, dengan pelaksanaan program intervensi yang mencakup peningkatan layanan kesehatan dan pengendalian faktor risiko seperti obesitas dan pola makan tidak sehat, prevalensi tersebut dapat ditekan hingga 9,22% (Wahidin et al., 2024).

Pemanfaatan bahan alam sebagai sumber senyawa antidiabetes dalam konteks ini, menjanjikan potensi yang besar (Firdaus, Hidayah, Wulansari, & Pramasari, 2023). Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang melimpah, termasuk berbagai tanaman obat tradisional yang telah lama digunakan untuk mengobati diabetes (Mulyani, Ryana, & Selifiana, 2019). Salah satunya adalah daun salam (*Syzygium polyanthum*), yang secara tradisional digunakan sebagai obat penurun gula darah (Syabana, Yuliana, Batubara, & Fardiaz, 2022). Daun salam mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, saponin, tanin, dan triterpenoid, yang diduga berkontribusi terhadap efek antidiabetesnya (Widyawati, Yusoff, Bello, Asmawi, & Ahmad, 2022).

Pendekatan kimia medisinal dalam pengembangan obat antidiabetes dari daun salam melibatkan beberapa tahapan (Roian, Ichfa, Zakiah, & Ridwan, 2024), dimulai dari identifikasi dan isolasi senyawa bioaktif, penentuan struktur kimia, evaluasi aktivitas biologis, studi mekanisme kerja, modifikasi struktur untuk meningkatkan efektivitas dan selektivitas, serta uji praklinis dan klinis (Rissa, 2022). Studi *in silico* menjadi alat yang sangat berguna dalam proses ini, karena dapat memprediksi interaksi molekuler antara senyawa bioaktif dan target protein, seperti SGLT-2, sebelum dilakukan uji laboratorium yang mahal dan memakan waktu (Munâ, Damayanti, & Hakim, 2023).

Inhibitor SGLT-2 merupakan kelas obat antidiabetes yang relatif baru dan bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dan menurunkan kadar glukosa darah (Hendrajaya, 2021). Obat-obatan SGLT-2 inhibitor yang telah tersedia di pasaran, seperti empagliflozin, dapagliflozin, dan canagliflozin, terbukti efektif dalam menurunkan kadar HbA1c, berat badan, dan tekanan darah (Sugiarto, Susanti, & Samsuni, 2024), serta memiliki efek protektif terhadap jantung dan ginjal (Soelistijo et al., 2021). Namun, obat-obatan ini juga memiliki efek samping, seperti infeksi saluran kemih dan genital, serta risiko ketoasidosis diabetikum.

Penelitian oleh Sakaeda et al. (2018), menggunakan pendekatan *in silico* untuk menemukan glikomimetik sebagai inhibitor SGLT-2 potensial, menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki afinitas pengikatan yang signifikan terhadap SGLT-2 dibandingkan dengan empagliflozin. Selain itu, studi oleh Muhammad Afnan et al. (2023), mengungkapkan bahwa daun *Syzygium polyanthum* mengandung senyawa yang dapat menghambat α -glukosidase, enzim lain yang terlibat dalam metabolisme glukosa, melalui pendekatan metabolomik dan *in silico*. Meskipun penelitian ini fokus pada α -glukosidase, temuan ini mendukung potensi daun salam dalam pengelolaan diabetes. Lebih lanjut, studi oleh Widyawati et al. (2022), menunjukkan bahwa squalene, senyawa yang diisolasi dari daun *S. polyanthum*, memiliki aktivitas antihiperlipkemia yang signifikan dalam model tikus diabetes, dengan efek yang lebih kuat dibandingkan metformin.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, kebaruan penelitian ini terletak pada eksplorasi spesifik senyawa bioaktif daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-

2) dengan pendekatan *in silico*, yang hingga kini belum banyak diteliti secara mendalam. Berbeda dengan studi sebelumnya yang lebih menyoroti aktivitas antihiperglikemik umum atau penghambatan enzim lain seperti α -glukosidase, penelitian ini secara langsung menargetkan mekanisme penghambatan SGLT-2, yang berperan penting dalam reabsorpsi glukosa di ginjal. Dengan demikian, penelitian ini menawarkan kontribusi baru dalam upaya pengembangan fitofarmaka antidiabetik berbasis senyawa alami, serta membuka peluang pemanfaatan *S. polyanthum* sebagai sumber alternatif inhibitor SGLT-2 untuk terapi diabetes tipe 2.

Oleh karena itu, penelitian untuk menemukan inhibitor SGLT-2 baru dengan profil keamanan yang lebih baik terus dilakukan. Daun salam menjadi kandidat yang menarik karena memiliki sejarah penggunaan tradisional yang panjang dan mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi berinteraksi dengan SGLT-2. Penelitian terbaru menggunakan pendekatan *in silico* dan metabolomik telah mengidentifikasi beberapa senyawa utama daun salam, seperti myricitrin dan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), yang memiliki afinitas kuat terhadap enzim terkait regulasi glukosa, termasuk SGLT-2 (Amin, Rusdaita, & Prasetiawati, 2024).

Berdasarkan penjelasan tersebut maka tujuan dari artikel ini adalah Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi senyawa bioaktif dari daun salam Indonesia (*Syzygium polyanthum*) sebagai inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) untuk pengobatan diabetes melitus dengan menggunakan pendekatan *in silico*.

2. Tinjauan Pustaka dan Pengembangan Hipotesis

Daun salam mengandung senyawa bioaktif penting seperti flavonoid, tanin, minyak atsiri, serta senyawa antioksidan dan antiinflamasi yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah (Dewi et al., 2022). Flavonoid, sebagai golongan senyawa fenol, diduga berperan dalam meningkatkan efisiensi insulin dan menghambat kerusakan sel β pankreas, sehingga membantu mengatur kadar gula darah (Dewi et al., 2022). Selain itu, tanin juga memiliki aktivitas hipoglikemik dengan meningkatkan glikogenesis dan mengurangi penyerapan sari makanan di usus halus (Pitriya, Rahman, & Sabang, 2017).

Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) adalah protein transporter yang berperan penting dalam reabsorpsi glukosa di ginjal, khususnya pada tubulus proksimal. Inhibitor SGLT-2 bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa ini, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin dan menurunkan kadar glukosa darah secara independen dari insulin. Selain efek hipoglikemik, inhibitor SGLT-2 juga menunjukkan manfaat kardioprotektif dan renoprotektif, menjadikannya pilihan terapi yang menjanjikan untuk pasien diabetes tipe 2 (Tentolouris, Vlachakis, Tzeravini, Eleftheriadou, & Tentolouris, 2019).

Berbagai penelitian *in silico* menunjukkan bahwa senyawa dalam daun salam dapat menghambat enzim SGLT-2 yang berperan dalam metabolisme glukosa, dengan hasil molecular docking dan simulasi dinamika molekuler yang menunjukkan kestabilan ikatan senyawa bioaktif dari daun salam pada situs aktif enzim tersebut (Prasetyo, Mumpuni, Rahmadhani, & Amin, 2024). Infusa daun salam juga telah diuji pada model hewan dan manusia, menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kadar gula darah secara signifikan tanpa menyebabkan hipoglikemia (Alia & Sholih, 2024).

Pendekatan *in silico*, seperti *molecular docking* dan simulasi dinamika molekuler, telah menjadi alat penting dalam penemuan obat modern, termasuk identifikasi inhibitor SGLT-2 dari produk alami. Studi sebelumnya telah menggunakan metode ini untuk menyaring senyawa dari tanaman herbal, seperti dalam penelitian yang mengidentifikasi inhibitor SGLT-2 potensial dari tumbuhan Cina. Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dan target protein, mempercepat proses penemuan obat baru (Kong et al., 2023).

Selain aktivitas antidiabetes, daun salam juga memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang mendukung perlindungan sel pankreas dan jaringan tubuh dari kerusakan akibat stres oksidatif dan peradangan kronis yang sering menyertai diabetes mellitus (Anggraini, 2020).

Pengembangan Hipotesis:

Hipotesis Alternatif (Ha): Pemberian ekstrak atau infusa daun salam (*Syzygium polyanthum*) berpengaruh signifikan dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus atau model hewan hiperglikemik.

Hipotesis Nol (H0): Pemberian ekstrak atau infusa daun salam tidak berpengaruh signifikan terhadap penurunan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus atau model hewan hiperglikemik.

Hipotesis ini didasarkan pada bukti bahwa senyawa flavonoid, tanin, dan senyawa bioaktif lain dalam daun salam dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat enzim yang berperan dalam metabolisme glukosa, serta melindungi sel β pankreas dari kerusakan oksidatif, sehingga memungkinkan penurunan kadar glukosa darah secara efektif.

3. Metodologi Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini meliputi beberapa tahapan penting untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif daun salam sebagai inhibitor SGLT-2. Tahapan-tahapan tersebut meliputi penentuan dan pengumpulan data senyawa bioaktif, persiapan struktur protein target, proses molecular docking, simulasi molecular dynamics, serta analisis data dan interpretasi hasil.

Senyawa bioaktif utama dari daun salam (*Syzygium polyanthum*) diidentifikasi melalui telaah literatur dan basis data kimia, seperti PubChem. Data struktur 3D senyawa aktif yang telah teridentifikasi kemudian diunduh dalam format yang kompatibel untuk proses docking (Astriani & Siallagan, 2024). Struktur kristal protein target, yaitu SGLT-2 (*Sodium-Glucose Cotransporter-2*), diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dengan ID PDB: 7VSI, yang merupakan kompleks SGLT-2 dengan inhibitor empagliflozin. Struktur protein kemudian dipersiapkan dengan menghilangkan ligan, ion, dan molekul air yang tidak diperlukan menggunakan perangkat lunak visualisasi molekuler (Putri, Findrayani, Isrul, & Lolok, 2024).

Proses docking molekuler dilakukan menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docker. Senyawa bioaktif daun salam di-docking ke situs aktif SGLT-2 untuk mengevaluasi afinitas dan interaksi ikatan. Parameter docking diatur sesuai protokol standar, dan hasil docking dievaluasi berdasarkan rerank score dan visualisasi interaksi residu asam amino penting pada situs aktif protein (Pramisti, 2021). Kompleks ligan-protein hasil docking terbaik kemudian dianalisis lebih lanjut melalui simulasi molecular dynamics menggunakan perangkat lunak YASARA Dynamics (Ozvoldik, 2023).

Simulasi ini bertujuan mengevaluasi kestabilan interaksi ligan-protein dalam kondisi dinamis, dengan parameter utama berupa *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan analisis perubahan konformasi selama waktu simulasi. Nilai *rerank score* dari molecular docking dibandingkan dengan inhibitor pembanding (empagliflozin). Visualisasi interaksi ligan dengan residu aktif seperti PHE 98 dan VAL 157 dianalisis untuk mengidentifikasi potensi mekanisme inhibisi. Senyawa dengan *rerank score* paling negatif dan stabilitas ikatan terbaik dari simulasi molecular dynamics dipilih sebagai kandidat inhibitor SGLT-2 potensial dari daun salam (Prasetyo et al., 2024).

4. Hasil dan Pembahasan

Studi *in silico* terhadap senyawa bioaktif daun salam (*Syzygium polyanthum*) sebagai antidiabetes melalui mekanisme inhibisi SGLT-2 merupakan pendekatan yang menjanjikan dalam penemuan obat berbasis bahan alam (Prasetyo et al., 2024). Pendekatan ini memanfaatkan teknologi komputasi untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dan target protein, sehingga dapat mempercepat dan mengurangi biaya proses pengembangan obat (Parikesit, Nurdiansyah, & Agustriawan, 2019). Tahapan awal dari studi ini melibatkan identifikasi dan pengumpulan data senyawa bioaktif utama yang terkandung dalam daun salam. Informasi mengenai senyawa-senyawa ini diperoleh dari berbagai sumber, termasuk telaah literatur ilmiah dan basis data kimia seperti PubChem (Syabana et al., 2022).

Keunggulan penggunaan basis data seperti PubChem adalah ketersediaan struktur 3D senyawa dalam format yang kompatibel untuk proses docking. Hal ini memungkinkan peneliti untuk langsung memodelkan interaksi antara senyawa dan protein target tanpa perlu melakukan eksperimen laboratorium untuk menentukan struktur senyawa (Amin et al., 2024). Selain itu, daun salam dikenal kaya akan berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, dan tanin, yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes melalui berbagai mekanisme (Widyawati et al., 2022). Oleh karena itu, identifikasi senyawa-senyawa ini menjadi langkah penting dalam memahami potensi antidiabetes daun salam.

Tahap selanjutnya adalah persiapan struktur protein target, yaitu SGLT-2. SGLT-2 merupakan protein transmembran yang berperan penting dalam reabsorpsi glukosa di ginjal (Pathni, 2019). Dengan menghambat aktivitas SGLT-2, reabsorpsi glukosa dapat dikurangi, sehingga lebih banyak glukosa diekskresikan melalui urin dan kadar glukosa darah menurun (Soelistijo et al., 2021). Struktur kristal SGLT-2 diperoleh dari Protein Data Bank (PDB ID: 7VSI), yang merupakan kompleks SGLT-2 dengan inhibitor empagliflozin (Prasetyo et al., 2024).



Gambar 1. Structural basis of inhibition of the human SGLT2-MAP17 glucose transporters (PDB ID: 7VSI)

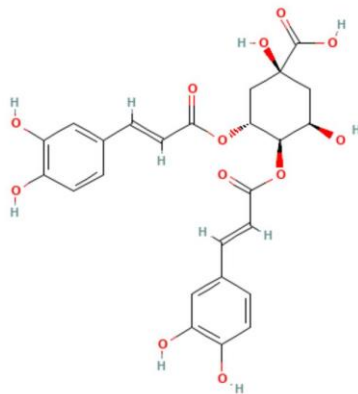
Sumber: Niu et al. (2022)

Sebelum digunakan dalam proses docking, struktur protein perlu dipersiapkan terlebih dahulu. Proses persiapan ini meliputi penghilangan molekul air, ion, dan ligan yang tidak relevan, serta penambahan atom hidrogen dan perbaikan struktur yang tidak sempurna. Tujuan dari persiapan ini adalah untuk memastikan bahwa struktur protein yang digunakan dalam docking representatif dan akurat (Amin et al., 2024). Perangkat lunak visualisasi molekuler seperti Molegro Virtual Docker digunakan untuk memfasilitasi proses persiapan protein (Pangemanan, Sumampouw, Lenak, & Rumengan, 2022).

Proses *molecular docking* merupakan inti dari studi *in silico* ini. Dalam proses ini, senyawa bioaktif daun salam di-docking ke situs aktif SGLT-2 untuk memprediksi afinitas dan interaksi ikatan antara senyawa dan protein. Parameter docking diatur sedemikian rupa untuk memastikan bahwa hasil docking akurat dan dapat diandalkan (Syabana et al., 2022). Hasil *docking* dievaluasi berdasarkan rerank score, yang merupakan ukuran energi ikatan antara senyawa dan protein. Semakin negatif rerank score, semakin kuat afinitas pengikatan antara senyawa dan protein (Amin et al., 2024).

Selain *rerank score*, visualisasi interaksi antara senyawa dan residu asam amino penting pada situs aktif protein juga dilakukan untuk memahami mekanisme inhibisi SGLT-2 oleh senyawa bioaktif daun salam. Interaksi seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik dapat mempengaruhi afinitas dan spesifisitas pengikatan senyawa ke protein (Widyawati et al., 2022). Hasil docking menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif daun salam memiliki rerank score yang lebih negatif dibandingkan dengan empagliflozin, yang menunjukkan potensi sebagai inhibitor SGLT-2 yang lebih kuat (Prasetyo et al., 2024).

Proses dalam menguji kestabilan interaksi antara senyawa dan protein, simulasi *molecular dynamics* perlu dilakukan. Simulasi ini memungkinkan peneliti untuk mengamati bagaimana kompleks ligan-protein berperilaku dalam lingkungan yang dinamis selama periode waktu tertentu (Rissa, 2022). Parameter seperti *Root Mean Square Deviation* (RMSD) digunakan untuk mengukur perubahan posisi atom-atom dalam kompleks ligan-protein selama simulasi. RMSD yang rendah menunjukkan bahwa kompleks tersebut stabil dan tidak mengalami perubahan konformasi yang signifikan (Prasetyo et al., 2024). Hasil simulasi *molecular dynamics* menunjukkan bahwa kompleks antara SGLT-2 dan beberapa senyawa bioaktif daun salam, seperti 3,4-dicaffeoylquinic acid, stabil selama simulasi.



Gambar 2. Struktur kimia 3,4-dicaffeoylquinic acid ($C_{25}H_{20}O_{12}$)
Sumber: National Library of Medicine (2024)

Hal ini mendukung hasil docking yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini memiliki potensi sebagai inhibitor SGLT-2 (Amin et al., 2024). Analisis lebih lanjut terhadap interaksi antara senyawa dan protein selama simulasi mengungkapkan bahwa senyawa-senyawa ini berinteraksi dengan residu asam amino penting pada situs aktif SGLT-2, seperti PHE 98 dan VAL 157 (Prasetyo et al., 2024).

Secara keseluruhan, hasil studi *in silico* ini memberikan bukti kuat bahwa senyawa bioaktif daun salam memiliki potensi sebagai inhibitor SGLT-2 dan dapat dikembangkan sebagai terapi antidiabetes alami. Namun, perlu diingat bahwa hasil *in silico* perlu dikonfirmasi dengan eksperimen *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan efektivitas dan keamanan senyawa-senyawa ini (Soelistijo et al., 2021). Selain itu, studi lebih lanjut juga diperlukan untuk memahami mekanisme kerja antidiabetes daun salam secara lebih rinci, termasuk interaksi dengan target protein lain dan efek pada jalur metabolisme glukosa (Yulianti, Simanjuntak, & Purba, 2020).

5. Kesimpulan

Pendekatan *in silico* terbukti efektif dalam mengidentifikasi dan mengevaluasi potensi senyawa bioaktif daun salam sebagai inhibitor SGLT-2, target molekuler penting dalam pengaturan kadar glukosa darah. Senyawa-senyawa bioaktif utama daun salam, seperti flavonoid dan asam fenolat, menunjukkan afinitas yang kuat dan interaksi spesifik dengan residu aktif protein SGLT-2, dengan rerank score yang lebih negatif dibandingkan inhibitor standar empagliflozin. Simulasi *molecular dynamics* memperkuat temuan ini dengan menunjukkan stabilitas ikatan ligan-protein dalam kondisi dinamis, khususnya pada senyawa 3,4-dicaffeoylquinic acid.

Hasil ini memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk pengembangan daun salam sebagai sumber fitofarmaka antidiabetes berbasis mekanisme penghambatan SGLT-2. Selain efisiensi dan kecepatan metode *in silico*, studi ini juga memperkuat bukti empiris efektivitas ekstrak daun salam dalam menurunkan kadar gula darah pada model hewan diabetes. Oleh karena itu, penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* sangat dianjurkan untuk mengkonfirmasi aktivitas dan keamanan senyawa tersebut, sekaligus membuka peluang pengembangan terapi herbal modern yang lebih terarah dan berbasis bukti.

Secara keseluruhan, studi ini menegaskan potensi daun salam sebagai kandidat antidiabetes yang menjanjikan dengan mekanisme kerja molekuler yang jelas, yaitu inhibisi SGLT-2, sehingga dapat menjadi alternatif terapi diabetes tipe 2 yang efektif dan aman.

Limitasi dan Studi Lanjutan

Variasi dosis dan durasi pengobatan: penelitian yang ada sering menggunakan dosis dan durasi pengobatan yang bervariasi, sehingga sulit menentukan dosis optimal dan efek jangka panjang dari penggunaan daun salam sebagai terapi antidiabetes. Misalnya, studi pada tikus dengan infusa daun salam menunjukkan penurunan kadar gula darah, namun dosis paling efektif dan lama pemberian yang ideal masih perlu diklarifikasi lebih lanjut.

Model hewan dan translasinya ke manusia: Sebagian besar penelitian masih dilakukan pada model hewan (mencit atau tikus) yang diinduksi diabetes dengan aloksan. Model ini tidak sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas diabetes tipe 2 pada manusia, sehingga hasilnya perlu diuji ulang pada studi klinis manusia dengan populasi yang lebih besar dan beragam.

Perlu dilakukan uji klinis terkontrol secara acak dengan sampel yang cukup besar untuk menguji efektivitas dan keamanan daun salam dalam menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes tipe 2, termasuk evaluasi efek samping dan interaksi obat. Selain itu, Studi lanjutan harus fokus pada penentuan dosis efektif dan formulasi terbaik, termasuk kombinasi dengan tanaman obat lain seperti daun Afrika, yang telah menunjukkan potensi sinergis dalam menurunkan kadar glukosa darah.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Bakti Tunas Husada Program Studi Farmasi, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan selama proses penyusunan artikel ini. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada dosen pengampu yang telah membimbing, memberikan arahan, serta masukan yang sangat berharga dalam setiap tahap penulisan. Bimbingan dan ilmu yang diberikan sangat membantu dalam memperluas wawasan serta memperdalam pemahaman terhadap literatur yang telah ada sebelumnya. Tidak lupa, saya juga berterima kasih kepada teman-teman yang telah kebersamai, berdiskusi, dan saling mendukung selama proses penulisan artikel ini. Kerjasama dan semangat kebersamaan yang terjalin menjadi motivasi tersendiri sehingga artikel ini dapat tersusun dengan baik.

Referensi

- Alia, R. N., & Sholih, M. G. (2024). Efektivitas Tanaman Herbal terhadap Pengobatan Diabetes Melitus. *Jurnal Sehat Mandiri*, 19(1), 155-168. doi:<https://doi.org/10.33761/jsm.v19i1.1379>
- Amin, S., Rusdaita, F. C., & Prasetiawati, R. (2024). Bioinformatics Study: Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates. *Journal of Information System, Technology and Engineering*, 2(4), 331-341. doi:<https://doi.org/10.61487/jiste.v2i4.112>
- Anggraini, A. (2020). Manfaat Antioksidan Daun Salam Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Penurunan Apoptosis Neuron di Hippocampus Otak Tikus yang Mengalami Diabetes. *Jurnal Medika Hutama*, 2(01 Oktober), 349-355.
- Astriani, M., & Siallagan, M. P. (2024). The implementation of Analytical Hierarchy Process (AHP) to select the best vendor for bio-efficacy trials (case study: the xyz agrochemical company). *Journal of Multidisciplinary Academic Business Studies*, 1(4), 663-682.
- Bharti, S. S. (2022). Socio-Economic Impact of COVID-19 Pandemic on Small and Medium-scale Enterprises (SMEs) in India. *Annals of Management and Organization Research*, 3(2), 129-139. doi:[10.35912/amor.v3i2.1260](https://doi.org/10.35912/amor.v3i2.1260)
- Dewi, N. L. K. A. A., Prameswari, P. N. D., Cahyaningsih, E., Megawati, F., Agustini, N. P. D., & Juliadi, D. (2022). Pemanfaatan Tanaman sebagai Fitoterapi pada Diabetes Mellitus. *Usadha*, 2(1), 31-42. doi:<https://doi.org/10.36733/usadha.v2i1.5562>
- Firdaus, M. A., Hidayah, H., Wulansari, N. I., & Pramasari, S. (2023). Jamun (*Syzygium Cumini*) Skeels: A Traditional Therapeutic And Its Processed Food Products. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(15), 184-192. doi:<https://doi.org/10.5281/zenodo.8207136>

- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., . . . Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Hardianto, D. (2020). Telaah komprehensif diabetes melitus: klasifikasi, gejala, diagnosis, pencegahan, dan pengobatan. *Jurnal bioteknologi dan biosains Indonesia*, 7(2), 304-317.
- Hendrajaya, A. (2021). Terapi penghambat Sodium Glucose Co-Transporters-2 (SGLT-2) dalam pengobatan Diabetes Melitus Tipe-2 (DM-2): tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 12(1), 131-136. doi:<https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.852>
- Kong, J., Li, L., Yuan, H., Bai, F., Yang, K., Zhao, L., & Xu, S. (2023). In silico discovery of potential sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors from natural products for treatment of heart failure via molecular docking and molecular dynamics simulation approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(17), 8109-8120. doi:<https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2130983>
- Muhammad Afnan, S. H., Abdul Majid, F. A., Zakaria, N. H., Hudiyan, D., Fadhlina, A., & Sheikh, H. I. (2023). Anti-diabetic properties of traditional herbal concoction containing Eleutherine palmifolia (L.) Merr., Momordica charantia L., and Syzygium polyanthum (Wight.): a bibliometric analysis.
- Mulyani, Y., Ryana, N., & Selifiana, N. (2019). Kajian Etnofarmakologi Tumbuhan Obat Oleh Masyarakat Di Kecamatan Tanta Kabupaten Tabalong Provinsi Kalimantan Selatan. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 2(2), 194-204. doi:<https://doi.org/10.36387/jifi.v2i2.371>
- Munâ, F., Damayanti, D. S., & Hakim, R. (2023). Prediksi Daun Annona Muricata Linn. Sebagai Antidiabetes Melalui Aktivasi Protein SUR-1 Dan Inhibisi SGLT-2 Dengan Studi In Silico. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*, 11(2).
- Niu, Y., Cui, W., Liu, R., Wang, S., Ke, H., Lei, X., & Chen, L. (2022). Structural mechanism of SGLT1 inhibitors. *Nature Communications*, 13(1), 6440. doi:<https://doi.org/10.2210/pdb7VSI/pdb>
- Ozvolalik, K., Stephen, A., & Schwede, T. (2023). YASARA Release Notes.
- Pangemanan, T. N. S., Sumampouw, E. J., Lenak, M. M., & Rumengan, I. F. (2022). Kemampuan Senyawa Patelamida E Dari Prochloron Didemni Asal Teluk Manado Sebagai Inhibitor Replikasi SARS-CoV-2 Berdasarkan Kajian Penambatan Molekuler Dengan Autodock. *Jurnal Pesisir dan Laut Tropis*, 10(1), 1-7. doi:<https://doi.org/10.35800/jplt.10.1.2022.54943>
- Parikesit, A. A., Nurdiansyah, R., & Agustriawan, D. (2019). Penerapan Pendekatan Machine Learning Pada Pengembangan Basis Data Herbal Sebagai Sumber Informasi Kandidat Obat Kanker. *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 29(2). doi:<https://doi.org/10.24961/j.tek.ind.pert.2019.29.2.175>
- Pathni, P. M. S. D. (2019). Terapi Diabetes dengan SGLT-2 Inhibitor. *Cermin Dunia Kedokteran*, 46(6), 397533. doi:<https://doi.org/10.55175/cdk.v46i6.471>
- Pitriya, I. A., Rahman, N., & Sabang, S. M. (2017). Efek ekstrak buah kelor (Moringa oleifera) terhadap penurunan kadar gula darah mencit (Mus musculus). *Jurnal Akademika Kimia*, 6(1), 224131.
- Pramisti, O. (2021). *Prediksi aktivitas anti sars-cov-2 senyawa flavonoid dari tanaman sage (salvia officinalis l.) terhadap reseptor main protease (6m2n) secara in silico*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Prasetyo, A. P., Mumpuni, E., Rahmadhani, S. H., & Amin, S. (2024). Studi In Silico Senyawa Bioaktif Pada Daun Yakon (Smallanthus Sonchifolius), Kayu Secang (Caesalpinia Sappan L.), Daun Salam (Syzygium Polyanthum) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 6(2), 72-85. doi:<https://doi.org/10.15408/pbsj.v6i2.39508>
- Putri, T. Z. A. D., Findrayani, R. P., Isrul, M., & Lolok, N. (2024). Studi Molecular Docking Senyawa Kimia dari Herba Putri Malu (Mimosa pudica) Terhadap Inhibisi Enzim A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus. *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(4), 225-233. doi:<https://doi.org/10.54883/jpmw.v3i4.104>
- Rissa, M. M. (2022). Mekanisme ekstrak daun salam (Syzygium polyanthum) sebagai Antidiabetes. *Jurnal Health Sains*, 3(2), 242-249. doi:<https://doi.org/10.46799/jhs.v3i2.421>
- Roiyan, K., Ichfa, M. S. M., Zakiah, M. P., & Ridwan, S. (2024). Kajian Literatur: Etnomedisin Daun Salam (Syzygium Polyanthum) Di Berbagai Daerah Indonesia Beserta Pembuktian Secara

- Farmakologis. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(4), 10982-10988. doi:<https://doi.org/10.31004/jkt.v5i4.29853>
- Sakaeda, T., Kobuchi, S., Yoshioka, R., Haruna, M., Takahata, N., Ito, Y., . . . Hayakawa, T. (2018). Susceptibility to serious skin and subcutaneous tissue disorders and skin tissue distribution of sodium-dependent glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors. *International journal of medical sciences*, 15(9), 937. doi:<https://doi.org/10.7150/ijms.22224>
- Setyoningrum, R. A., Lestari, S. R., Sari, R. K., Visuddho, V., Hapsari, R., & Chafid, A. P. P. (2024). White Blood Cell Count and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Children with Complicated and Uncomplicated Pneumonia. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 1-7.
- Soelistijo, S., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K., Kusnadi, Y., & Ikhsan, R. (2021). Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2021. *Global Initiative for Asthma*, 46.
- Sugiarto, R., Susanti, F., & Samsuni, S. (2024). Penerapan Terapi Non Farmokologi Senam Hipertensi untuk Menurunkan Tekanan Darah Tinggi pada Pasien Hipertensi di Ruangan Flamboyan. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 3(2), 59-64. doi:[10.35912/jimi.v3i2.2826](https://doi.org/10.35912/jimi.v3i2.2826)
- Syabana, M. A., Yuliana, N. D., Batubara, I., & Fardiaz, D. (2022). α -glucosidase inhibitors from *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp leaves as revealed by metabolomics and in silico approaches. *Journal of Ethnopharmacology*, 282, 114618. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114618>
- Tentolouris, A., Vlachakis, P., Tzeravini, E., Eleftheriadou, I., & Tentolouris, N. (2019). SGLT2 inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *International journal of environmental research and public health*, 16(16), 2965. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph16162965>
- Vernanda, G. A., & Sari, I. W. W. (2024). Studi Komparatif: Manajemen Diri pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di Wilayah Perkotaan dan Pedesaan. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 3(2), 47-57. doi:[10.35912/jimi.v3i2.2996](https://doi.org/10.35912/jimi.v3i2.2996)
- Wahidin, M., Achadi, A., Besral, B., Kosen, S., Nadjib, M., Nurwahyuni, A., . . . Kusuma, D. (2024). Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Scientific reports*, 14(1), 5424. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2>
- Widyawati, T., Yusoff, N. A., Bello, I., Asmawi, M. Z., & Ahmad, M. (2022). Bioactivity-guided fractionation and identification of antidiabetic compound of *Syzygium polyanthum* (Wight.)'s leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rat model. *Molecules*, 27(20), 6814. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27206814>
- Yulianti, R., Simanjuntak, P., & Purba, A. V. (2020). Pengembangan sediaan serbuk antidiabetes dari kombinasi ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 7(1), 22-26. doi:<https://doi.org/10.33096/jffi.v7i1.593>