E-ISSN : 2774-4655
FORTE JOURNAL
Universitas Haji Sumatera Utara
FJ | https://www.ojs.unhaj.ac.id/index.php/fj | Volume 06 | Nomor 02 | Juli | 2026 | Halaman 408-422

STUDI *IN SILICO*: EFEKTIVITAS SENYAWA SIRIH CINA (*Peperomia pellucida*) ANALISIS GC-MS SEBAGAI ANTI DIABETES TIPE 2

IN SILICO STUDY: ANTIDIABETIC POTENTIAL OF CHINESE BETEL (*Peperomia pellucida*) COMPOUNDS IDENTIFIED VIA GC-MS ANALYSIS AGAINST TYPE 2 DIABETES

Vincensius Christian[1], Indra Priawan[2], Muhamad Satria Sanjaya Hutagalung[3], Christian Farrell Kosasih[4], Deva Dian Pramudya[5], Bintang Junior[6]

[1,2,3,4,5] Program Studi Kedokteran Universitas Bangka Belitung, Balunijuk, Indonesia,
[6] Program Studi Biologi Universitas Bangka Belitung, Balunijuk, Indonesia
Email: vincensiuschristian2911@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Menurut WHO, terjadi peningkatan kasus DM di dunia. Hal ini selaras dengan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 bahwa tren kasus diabetes melitus tipe 2 di Indonesia mencapai angka 1,7%, menunjukkan kenaikan dibandingkan dengan survei sebelumnya pada tahun 2018 dengan angka 1,5%. Kondisi ini menuntut pengembangan alternatif yang lebih aman dan efektif. Sehingga, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif daun sirih cina (Peperomia pellucida L. Kunth) melalui analisis GC-MS serta menganalisis potensinya terhadap protein target DMT2, yaitu PPAR-γ, α-glucosidase, dan SGLT-2 secara in silico. Hasil identifikasi GC-MS menunjukkan senyawa dominan phytol dan dillapiole. Hasil molecular docking menunjukkan tidak terdapat senyawa aktif yang memiliki afinitas lebih tinggi dibandingkan Rosigitazone pada PPAR-γ. Sedangkan, α-glucosidase memiliki Phytol, Neophytadine, dan Geranyllinalool yang memiliki rerank score lebih tinggi dibandingkan Miglitol, serta Dillapiole menunjukkan kesamaan risidu tertinggi. Pada SGLT-2, terdapat senyawa yang memiliki skor rerank lebih tinggi dibandingkan Empagliflozin, yakni Neophytadine, Geranyllinalool, dan Tetracosane. Aturan lipinski menunjukkan terdapat beberapa senyawa yang memenuhi kriteria, yakni, Dillapiole, Caryophyllene, Tadalafil, Spathulenol, dan Lepidozene. Hal ini menunjukkan secara keseluruhan, senyawa bioaktif analisis GC-MS sirih cina berpotensi sebagai kandidat antidiabetes melalui mekanisme multi target.
Kata kunci: *DMT2, daun sirih cina (Peperomia pellucida L. Kunth), PPAR-γ, α-glucosidase, SGLT-2*

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels (hyperglycemia). According to the World Health Organization (WHO), the global prevalence of diabetes mellitus has continued to increase. This is consistent with the 2023 Indonesian Health Survey (SKI), which reported that the prevalence of type 2 diabetes mellitus in Indonesia reached 1.7%, representing an increase compared to the previous survey in 2018, which reported a prevalence of 1.5%. This condition necessitates the development of safer and more effective therapeutic alternatives. Therefore, this study aimed to identify the bioactive compounds of Peperomia pellucida (L.) Kunth leaves through GC-MS analysis and to evaluate their potential against T2DM target proteins, namely PPAR-γ, α-glucosidase, and SGLT-2, using an insilico approach. The GC-MS analysis identified phytol and dillapiole as the dominant compounds. Molecular docking results showed that no active compound exhibited a higher binding affinity than Rosiglitazone toward PPAR-γ. In contrast, for α-glucosidase, phytol, neophytadiene, and geranyllinalool demonstrated higher rerank scores than Miglitol, while dillapiole exhibited the highest similarity in interacting residues. For SGLT-2, several compounds, namely neophytadiene, geranyllinalool, and tetracosane, showed higher rerank scores than Empagliflozin. Lipinski's rule of five indicated that most compounds met the drug-likeness criteria, including dillapiole, caryophyllene, tadalafil, spathulenol, and lepidozene. Overall, these findings indicate that the bioactive compounds identified from the GC-MS analysis of Peperomia pellucida leaves have the potential to serve as antidiabetic candidates through a multitarget mechanism.
Keywords: *T2DM, Peperomia pellucida L. Kunth, PPAR-γ, α-glucosidase, SGLT-2*

Submitted : 12/05/26	**Reviewed : 24**/06/26	**Accepted : 07**/07/26

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia). Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang memicu resistensi insulin atau gangguan hormon insulin. Secara umum diabetes melitus terbagi menjadi dua tipe yaitu, diabetes melitus tipe 1 (DMT1) yang menyebabkan defisiensi insulin absolut karena kerusakan sel beta pankreas dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), merupakan suatu kondisi penyakit resistensi insulin pada sel tubuh yang dapat disertai dengan gangguan sekresi insulin relatif (Sapra & Bhandari, 2023)

World Health Organizaton (WHO) melaporkan bahwa diabetes melitus telah berkembang menjadi epidemi yang mengkhawatirkan karena kasusnya yang terus mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 bahwa tren kasus diabetes melitus di Indonesia mencapai angka 1,7%, menunjukkan kenaikan dibandingkan dengan survei sebelumnya pada tahun 2018 dengan angka 1,5%. Kondisi juga diproyeksikan akan terus mengalami kenaikan, serta banyak kasus diabetes yang tidak terdiagnosis di Indonesia, menegaskan bahwa diabetes melitus menjadi suatu masalah yang belum bisa sepenuhnya diatasi hingga saat ini.

Dari dua tipe diabetes melitus yang diketahui, DMT2 merupakan jenis diabetes yang paling umum dijumpai pada pasien diabetes. Dilaporkan bahwa kasus DMT2 mencakup 90% dari keseluruhan persebaran kasus diabetes di dunia. Secara patofisiologi DMT2 merupakan suatu kondisi resistensi insulin dan/atau gangguan persinyalan hormon insulin akibat kelainan fungsi sel beta pankreas (Decroli, 2019). Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti, konsumsi makanan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, faktor genetik, dan kondisi metabolik lain seperti obesitas (Maharani & Sholih, 2024). Kondisi ini tentu mengkhawatirkan karena DMT2 juga berpotensi menyebabkan berbagai komplikasi medis seperti kebutaan, cacat permanen, gagal ginjal, hingga kematian (Devina *et al* ., 2024).

Penyakit ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi hingga kematian, Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2024 menyatakan DMT2 memerlukan penatalaksanaan yang bersifat komprehensif baik dari segi non farmakologis yang lebih menekankan pada perbaikan gaya hidup maupun segi farmakologis yang menekankan pada pemberian obat-obatan. Secara umum obat-obatan sintesis sering menjadi opsi dalam pengobatan DMT2. Namun, dalam jangka panjang penggunaan obat-obatan tersebut dinilai tidak sepenuhnya aman karena dapat menimbulkan efek samping seperti rosiglitazone yang dapat menyebabkan peningkatan berat badan, retensi cairan (edema), dan berisiko memperburuk gagal jantung, miglitol yang menimbulkan gangguan pencernaan seperti kembung, gas berlebih, dan diare dan empagliflozin yang menyebabkan sering buang air kecil, dehidrasi, serta meningkatkan risiko infeksi saluran kemih dan infeksi jamur genital (Wanner *et al* ., 2024; Kowalska & Wrześniok, 2024; Lin *et al* ., 2021). Oleh karena itu, penelitian terhadap kandidat senyawa baru dari bahan alam terus dilakukan sebagai upaya memperluas pilihan terapi DMT2. Salah satu tanaman herbal yang dilaporkan dapat menjadi alternatif terapi untuk DMT2 adalah sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth)*. Penelitian oleh Hafidz *et al* , (2025) menunjukkan bahwa daun sirih cina memiliki kandungan senyawa aktif yang dapat berperan sebagai antioksidan. Aktivitas antioksidan tersebut memiliki peran dalam mengatasi stres oksidatif pada kondisi hiperglikemia. Penelitian lain oleh Krisdayani & Nugroho, (2025) menyatakan bahwa ekstrak daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi glukosa. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih cina dapat berperan sebagai antihiperglikemia. Klaim ini didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan aktivitas sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang di induksi *streptozotocin* (Saharun *et al* ., 2025).

Selain dilaporkan memiliki aktivitas antihiperglikemia, daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) dilaporkan memiliki berbagai senyawa metabolit sekunder seperti flavonoid, fenolik, terpenoid, dan steroid (Krisdayani & Nugroho, 2025). Golongan metabolit sekunder ini telah dilaporkan memiliki

aktivitas antidiabetes melalui berbagai mekanisme seperti berikatan pada PPAR-γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*), α-glucosidase, dan *Sodium Glucose Cotransporter*-2 (SGLT2) (Amin *et al* ., 2025; Azahra dan amin, 2025; Mierza *et al* ., 2023).

Secara molekuler penanganan diabetes melitus melibatkan beberapa protein dalam tubuh. PPAR-γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*) berperan penting dalam regulasi hormon insulin, protein ini dapat bekerja melalui transkripsi gen untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada kasus DMT2 (Nichio *et al* ., 2025). Selain berkaitan dengan peningkatan sensitivitas insulin, protein seperti *α-glucosidase* juga berperan sebagai enzim penyerapan glukosa di usus, Penghambatan pada enzim ini dapat menurunkan proses pemecahan dan penyerapan glukosa di usus sehingga memodulasi kenaikan glukosa darah (Misbah *et al* ., 2026). Protein lain yang dapat berperan untuk memodulasi kadar glukosa darah adalah *Sodium Glucose Cotransporter*-2 (SGLT2) pada tubulus proksimal yang berperan untuk penyerapan kembali glukosa di ginjal, penghambatan pada protein ini akan menurunkan penyerapan kembali glukosa ke aliran darah, sehingga glukosa akan dibuang bersamaan dengan urin (Guo *et al* ., 2025). Berdasarkan karakteristik metabolit sekunder daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*), penelitian ini menggunakan pendekatan multitarget untuk mengevaluasi potensi daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) terhadap ketiga protein tersebut.

Berdasarkan hal tersebut, belum terdapat kajian yang mengeksplorasi mekanisme senyawa aktif dalam daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) terhadap protein PPAR-γ, *α-glucosidase*, dan SGLT-2. Sehingga, penelitian ini dilakukan untuk menilai senyawa aktif daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) analisis GC-MS dalam berinteraksi terhadap protein target secara *in silico* dan menganalisis potensi senyawa aktif tersebut memiliki bioavailabilitas oral yang baik.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Uji *in silico* dilakukan menggunakan perangkat keras ASUS Vivobook M1405YA_M1405YA dengan spesifikasi processor AMD Reyzen 7 7730U *with* Radeon Graphics 16 CPUs, 2 GHz, dan RAM 16 GB. *Operating system* Windows 11 Home Single Language 64-bit. *Software* yang digunakan adalah ChemDraw 3D (versi 18.2), Discovery Studio (versi 2021), *Molegro Virtual Docker* (versi 6.0), dan *webserver* SwissADME (http://www.swissadme.ch). Struktur senyawa fitokimia hasil GC-MS diunduh dari PubChem dengan format SMILES. Sedangkan, *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ) dengan ligan Thiazolidinedione, *A-glucosidase* dengan ligan Miglitol, dan *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) dengan ligan Empagliflozin diunduh dari PDB dengan kode 5YCP, 5NN6, dan 7VSI dalam format pdb.

Identifikasi senyawa GC-MS Daun Sirih Cina (Peperomia pellucida L. Kunth) berdasarkan hasil penelitian yang dilaporkan sebelumnya. Terdapat 5 literatur yang melaporkan dengan berbagai metode seperti, *soxhletation* dengan etanol 98% (Wasni *et al* ., 2022), maserasi dengan etanol 96% (Nurjannah *et al* ., 2026), maserasi dengan etanol 70% (Rosalinda *et al* ., 2025), dan maserasi metanol dan aquadest (Thanishka *et al* ., 2026).

Senyawa hasil identifikasi diseleksi berdasarkan kesediaan struktur kimia pada basis data PubChem serta didukung oleh laporan penelitian terdahulu mengenai keberadaan senyawa aktif tersebut pada daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*). Kriteria ini digunakan untuk memastikan bahwa ligan yang digunakan memiliki identitas senyawa yang jelas sehingga dapat dipersiapkan dan dianalisis secara *in silico*.

Pembuatan 3D Senyawa Ligan Uji dan Preparasi Reseptor

Struktur senyawa GC-MS yang diunduh didesain menjadi 3D di ChemDraw 3D. dan diminimalkan energinya dengan menu MMFF94 selanjutnya disimpan dalam format pdb. *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ), *A-glucosidase*, dan *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) dipersiapkan dengan menghilangkan molekul air menggunakan *software Molegro Virtual Docker* (Nicchio *et al .,* 2025).

Seleksi Berdasarkan Aturan Lipinski

Ligan uji akan diunggah pada http://www.swissadme.ch untuk dilakukan pengujian aturan Lipinski. Pada pengujian ini akan diperoleh berat molekul, donor ikatan hidrogen, penerima ikatan hidrogen, dan log p (Lian *et al* ., 2024).

Docking Senyawa Uji

Molecular docking dan analisis asam amino dilakukan menggunakan *Molegro Virtual Docker*. Proses dimulai dari penentuan *cavity. Cavity* ditentukan berdasarkan alogritma *cavity detction* pada S*oftware Molegro Virtual Docker.* Seluruh rongga pada permukaan protein akan terdeteksi otomatis, kemudian *cavity* yang berkorespondensi dengan sisi aktif protein berdasarkan posisi ligan sintesis dipilih sebagai tempat senyawa aktif akan berinteraksi. Setelah itu, dilakukan *Docking Wizard* dengan radius 15 Å. Parameter yang diperhatikan adalah *Rerank* Score. (Lian *et al* ., 2024).

Validasi dan Visualisasi

Validasi dilakukan dengan membandingkan hasil redocking dari ligan sintetis. Redocking dilakukan menggunakan Docking Wizard pada S*oftware Molegro Virtual Docker*. Nilai RMSD yang baik adalah ≤ 2 Å. Setelah itu, Hasil Docking divisualisasi dengan *software Discovery Studio* (versi 2021) (Nicchio *et al .,* 2025).

HASIL DAN PEMBAHASAN

GC-MS Daun Sirih Cina

Berdasarkan hasil identifikasi GC-MS diperoleh 11 senyawa yang memenuhi kriteria yang tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Analisis GC-MS

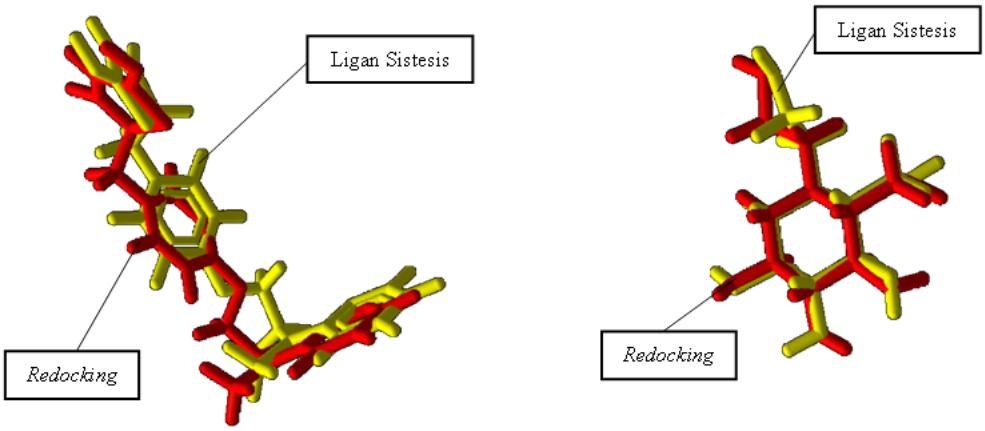
No.	Senyawa
1	Phytol
2	6-ally-4,5-dimethoxy-1,3-benzod ixole (Dillapiole)
3	Tetracosane
4	Caryophyllene
5	Neophytadiene
6	Tadalafil
7	Spathulenol
8	Vitamin E
9	Lepidozene
10	1,6,10,14-Hexadecatetraen-3-ol, 3,7,11,15-tetreanerthyl- (Geranyllinalool)
11	Nonadecane

Docking Senyawa Uji dan Kontrol Positif

Sebelum dilakukan simulasi *docking* protein target *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ), *α-glucosidase*, dan *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) harus divalidasi dengan metode *redocking* sebagai acuan kelayakan protein dengan parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD) (Fakih *et al* ., 2022). Nilai RMSD sangat berkaitan dengan kevalidan hasil *docking.* Nilai RMSD < 2Å dapat diterima dan dinyatakan valid (Nicchio *et al .,* 2025).

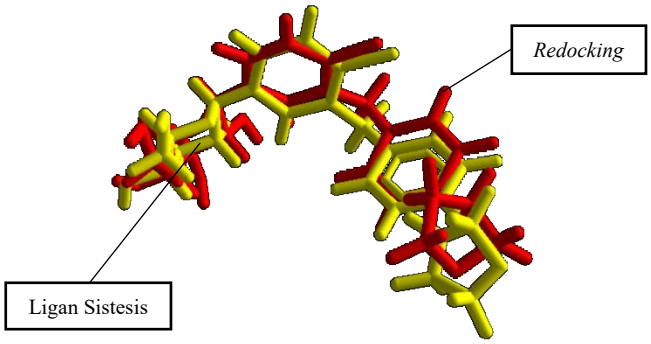
Tabel 2. Hasil Redocking Protein

No.	Protein	Ligans	PDB ID	Resolution (Å)	RMSD (Å)
1	*Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ)	Rosiglitazone	5YCP	2,00	1,10666
2	*α-glucosidase*	Miglitol	5NN6	2,00	0,21649
3	*Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2)	Empagliflozin	7VSI	2,95	0,99555



Gambar 1. a)Visualisasi *Redocking Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PPAR-γ), b) Visualisasi *Redocking α-glucosidase*

Redocking dimulai dari protein *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ) (PDB ID: 5YCP), *α-glucosidase* (PDB ID: 5NN6), dan *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) (PDB ID: 7VSI) yang telah diunduh dan dipersiapkan di S*oftware Molegro Virtual Docker*. Hasil yang diperoleh secara berturut-turut adalah 1,10666 Å, 0,21649 Å, dan 0,99555 Å yang menunjukkan bahwa semua protein siap untuk digunakan (Lian *et al* ., 2024). Hasil *redocking* dapat dilihat pada tabel 2 dan tabel 3.



Gambar 2.Visualisasi *Redocking Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2)

Tabel 3. Koordinat *Center* Protein

No.	Protein	PDB ID	Koordinat			Radius
			X	Y	Z	
1	*Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ)	5YCP	28,24	-23,06	-1,78	15
2	*α-glucosidase*	5NN6	-14,73	-33,01	95,72	15
3	*Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2)	7VSI	38,46	50,43	46,16	15

Rerank score digunakan untuk menilai kestabilan kompleks ligan dan reseptor. Nilai yang lebih negatif menunjukkan afinitas ikatan yang lebih kuat. Pada protein *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ) dengan ligan kontrol positif Rosiglitazone memperoleh nilai *rerank* score -114,247. Docking pada senyawa fitokimia analisis GC-MS daun sirih cina (*Peperomia pellucida L. Kunth*) diperoleh hasil *rerank score* terendah -59,5023 dan tertinggi -102,846. Hal ini tidak lebih tinggi dibandingkan ligan kontrol positif. Namun terdapat beberapa ligan uji yang mendekati nilai *rerank* kontrol positif *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ) seperti Geranyllinalool dan Neophytadiene. Hal ini tidak menutup kemungkinan kedua senyawa tersebut berpotensi sebagai agonis atau sebaliknya pada protein *Peroxisome Proliferator Activator gamma* (PARR-γ) dalam meningkatkan sensitivitas insulin (Lian *et al* ., 2024).

Pada protein *α-glucosidase* kontrol positif memperoleh nilai *rerank* score -80,7211. Pada ligan uji diperoleh nilai terendah -48,5980 dan tertinggi -87,1951. Terdapat beberapa ligan uji yang menunjukkan nilai *rerank* score yang lebih tinggi dibandingkan ligan kontrol positif, yakni Phytol (-87,1951), Neophytadiene (-83,8691), dan Geranyllinalool (-82,4583). Berdasarkan nilai *rerank*, ketiga senyawa tersebut berpotensi berikatan dengan Miglitol pada enzim *α-glucosidase,* sehingga berpotensi dapat menghambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa secara efektif (Amini *et al* ., 2025).

Tabel 4. Hasil *Rerank* Score Senyawa GC-MS Sirih Cina dan Kontrol Positif

No.	Senyawa	Protein (*Rerank*)		
		5YCP	5NN6	7VSI
Ligan Kontrol Positif				
I	Rosiglitazone	-114,247	-	-
II	Miglitol	-	-80,7211	-
III	Empagliflozin	-	-	-120,505
Ligan Senyawa Uji				
1	Phytol	-82,1608	**-87,1951**	-114,823
2	Dillapiole	-69,1787	-67,5848	-80,8703
3	Tetracosane	-94,2408	-73,3734	**-125,304**

4	Caryophyllene	-59,6984	-60,4878	-104,984
5	Neophytadiene	-96,1047	**-83,8691**	**-137,858**
6	Tadalafil	-86,8461	-57,7649	-109,793
7	Spathulenol	-63,4020	-48,5980	-82,8085
8	Vitamin E	-86,3117	-72,6236	-105,617
9	Lepidozene	-59,5023	-47,5155	-77,3533
10	Geranyllinalool	-102,846	**-82,4583**	**-132,790**
11	Nonadecane	-89,1188	-64,3351	-103,596

Pada Protein *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) diperoleh nilai -120,505. Sedangkan, pada ligan uji diperoleh nilai minimal -77,3533 dan maksimal -137,858. Serta terdapat beberapa ligan uji yang memiliki nilai yang lebih tinggi, yakni Tetracosane (-125,304), Geranyllinalool (-132,790), dan Neophytadiene (-137,858). Hal ini berarti ketiga senyawa tersebut memiliki ikatan yang lebih baik di bandingkan kontrol positif. Sehingga, tidak menutup kemungkinan bagi ketiga senyawa tersebut memiliki potensi dalam menghambat reabsorbsi glukosa pada ginjal (Mazoudji & Ecker, 2025).

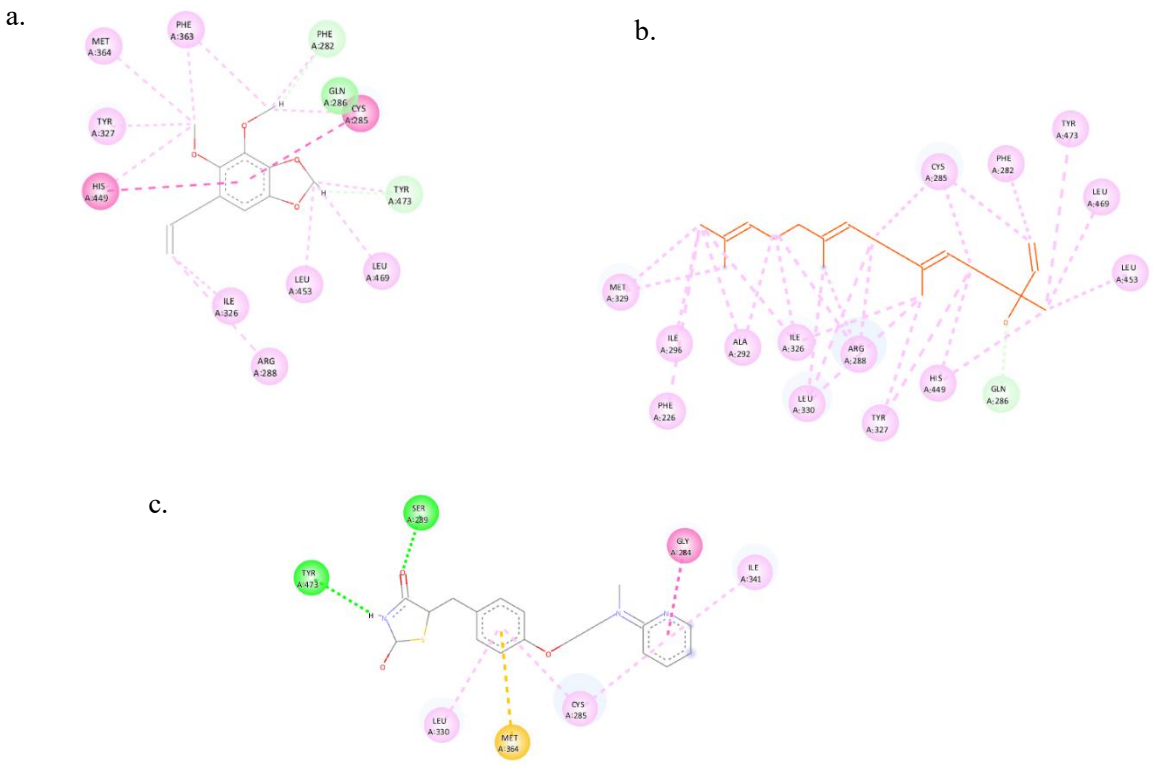
Tabel 5. Hasil Docking Senyawa GC-MS Daun Sirih Cina Dengan PPAR-γ

No.	Senyawa	Residu Asam Amino	Persentase (%)
	Ligan Kontrol Positif		
I	Rosiglitazone	TYR 473, SER 289, LEU 330, MET 364, CYS 285, GLY 284, ILE 341	-
	Ligan Senyawa Uji		
1	Phytol	LEU 255, ARG 280, ILE 281, **CYS 285**, MET 348**, ILE 341**, PHE 287, ARG 288	28,5
2	Dillapiole	HIS 449, TYR 327, **MET 364**, PHE 363, PHE 282, **CYS 285**, **TYR 473**, LEU 469, LEU 453, ARG 288, ILE 326	42,8
3	Tetracosane	**CYS 285,** ARG 288, **LEU 330**, ILE 326, ALA 292, MET 329, **ILE 341,** ILE 281, LEU 255, ILE 249	42,8
4	Caryophyllene	LEU 353, MET 348, VAL 339, ARG 288, **CYS 285**, **ILE 341**	28,5
5	Neophytadiene	ARG 280, **CYS 285**, ARG 288, ILE 326**, LEU 330**, ALA 292, MET 329, LEU 333, **ILE 341**, ILE 281, LEU 255	42,8
6	Tadalafil	SER 342, GLY 284, **ILE 341**, GLU 343, ARG 288, **CYS 285**, MET 348, ILE 281	42,8
7	Spathulenol	ILE 326, ARG 288, HIS 323, **SER 289**, HIS 449, LYS 367, **MET 364**, **CYS 285**, TYR 327, **LEU 330**	57,1
8	Vitamin E	LEU 330, ARG 288, ILE 326, TYR 327, PHE 363, **CYS 285**, VAL 339**, ILE 341**, ARG 280, LEU 255, **MET 364**	42,8
9	Lepidozene	**LEU 330**, **CYS 285**, **MET 364**, ARG 288, LEU 333**, ILE 341**, MET 348	57,1
10	Geranyllinalool	**CYS 285**, PHE 282, **TYR 473**, LEU 469, LEU 453, GLN 286, HIS 449, TYR 327, ARG 288**, LEU 330**, ILE 326, ALA 292,	42,8

11	Nonadecane	PHE 226, ILE 296, MET 329 **ILE 341**, LEU 255, ARG 280, ILE 281, MET 329, PHE 226, PRO 227, LEU 228, ARG 288	14,2

Berdasarkan penelitian Kroker dan Bruning (2015) serta Xiao *et al* . (2014), terdapat residu asam amino kunci yang berperan penting dalam mengaktifkan reseptor yakni TRY 473 yang dominan terletak pada AF-2 atau heliks 12. Selain itu, terdapat beberapa residu yang berpengaruh dalam menjaga kestabilan ligan seperti CYS 285, LEU 330 dan SER 289. Berdasarkan hasil docking kontrol positif Rosiglitazone pada tabel 5 diperoleh beberapa kesamaan. Hal ini menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan telah valid.

Pada ligan uji, residu CYS 285 menjadi residu yang paling sering muncul. Hal ini menunjukkan bahwa semua ligan uji mampu berikatan pada residu utama Rosiglitazone atau ligan sintetis. Hal ini mengindikasi adanya interaksi hidrofobik dalam stabilitas kompleks (Kroker & Bruning, 2015; Xiao *et al* ., 2014).



Gambar 3. a) Visualisasi Dillapiole pada PPAR-γ, b) Visualisasi Geranyllinalool pada PPAR-γ, dan c) Visualisasi Rosiglitazone pada PPAR-γ

Terdapat beberapa senyawa yang berikatan dengan residu TYR 473 yang terletak pada domain AF-2, yakni Dillapiole dan Geranyllinalool. Hal ini menunjukkan kedua senyawa ini memiliki potensi besar dalam mengaktifkan reseptor. Sedangkan, Spathulenol, Lepidozene, dan Vitamin E tidak berinteraksi pada residu TYR 437, namun berinteraksi pada beberapa residu stabilitas seperti CYS 285, SER 289, dan LEU 330, sehingga tidak menutup kemungkinan dapat mengaktifkan reseptor (Lian *et al* ., 2024). Kesamaan residu dapat dilihat pada tabel 5.

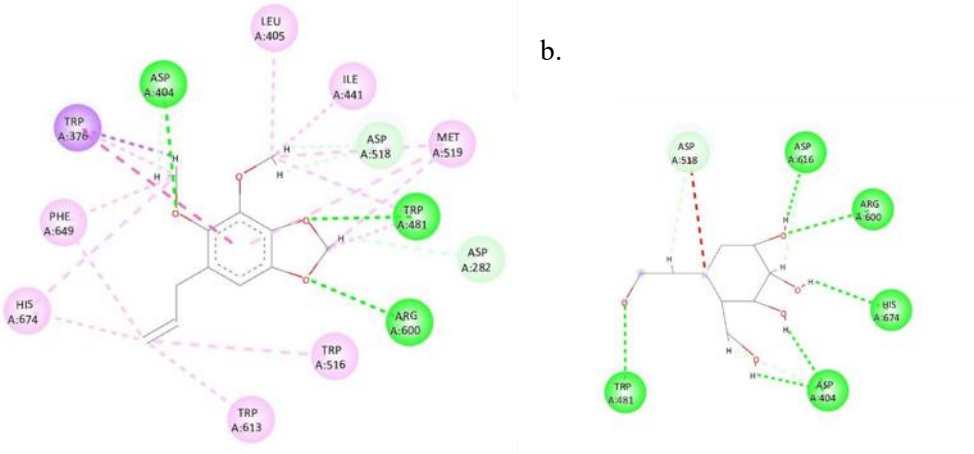
Tabel 6. Hasil Docking Senyawa GC-MS Daun Sirih Cina Dengan *α-glucosidase*

No.	Senyawa	Residu Asam Amino	Persentase (%)
	Ligan Kontrol Positif		
I	Miglitol	ASP 518, ASP 616, ARG 600, HIS 674, ASP 404, TRP 481	-
	Ligan Senyawa Uji		
1	Phytol	TPR 516, TRP613, **HIS 674**, ILE 441, TRP 376, LEU 677, LEU 650, MET 519, **TRP 481,** PHE 649, LEU 405	33,3
2	Dillapiole	**HIS 674**, PHE 649, TRP 613, TRP 516, **ARG 600**, ASP 282, **TRP 481**, MET 519, **ASP 518**, ILE 441, LEU 405, **ASP 404**, TRP 376	83,3
3	Tetracosane	ALA 555, PHE 525, MET 519, PHE 649, TRP 376, LEU 678	00,0
4	Caryophyllene	MET 519, TRP 376, TRP 613, LEU 405, **TRP 481**, ILE 441	16,6
5	Neophytadiene	TRP 613, TRP 516, **HIS 674**, PHE 649, TRP 376, LEU 405, ILE 441, **TRP 481**, MET 519, ALA 284, LEU 283	33,3
6	Tadalafil	LEU 405, MET 519, TRP 376, **ASP 616**, SER 676, LEU 678, PHE 525	16,6
7	Spathulenol	MET 519, **TRP 481**, LEU 405, TRP 376, **HIS 674**, TRP 613, PHE 649, TRP 516	33,3
8	Vitamin E	ARG 281, ASP 282, ALA 555, PHE 525, MET 519, **TRP 481**, TRP 613, **HIS 674**, TRP 516, PHE 649, TRP 376, LEU 405, LEU 283	33,3
9	Lepidozene	PHE 649, TRP 613, TRP 376, LEU 405, ILE 441, TRP 481, **HIS 674**, TRP 516	16,6
10	Geranyllinalool	PHE 525, **TRP 481**, ALA 555, ASP 282, MET 519, TRP 376, PHE 649, TRP 516, **HIS 674**, TRP 613	33,3
11	Nonadecane	PHE 525, ALA 555, MET 519, TRP 376, PHE 649, LEU 650, LEU 283	00,0

α-glucosidase memiliki residu utama, yakni ASP 404, ASP 518, dan ASP 616, bila terdapat senyawa aktif yang berikatan pada residu utama, maka berpotensi terjadi penghambatan reaksi pemutusan glikosidik yang menyebabkan enzim tidak bisa mengubah karbohidrat menjadi glukosa atau sebaliknya. Sedangkan, residu ARG 600 dan HIS 674 berperan dalam menjaga kestabilan *active site,* sehingga, bila residu ini terganggu dapat menyebabkan efisiensi enzim menurun (Adinortey *et al* ., 2022; Amini *et al* ., 2025).

Dillapiole merupakan senyawa yang memiliki kesamaan residu paling mendekati Miglitol dengan interaksi residu ASP 518 dan ASP 404 yang merupakan residu kunci. Selain itu, Dillapiole juga berinteraksi dengan residu ARG 600 dan HIS 674. Hal ini menyebabkan Dillapiole lebih berpotensi dibandingkan senyawa uji lainnya (Adinortey *et al,* 2020)

a. b.



Gambar 4. a) Visualisasi Dillapiole pada *α-glucosidase,* dan b) Visualisasi Miglitol pada *α-glucosidase*

Senyawa uji lain menunjukkan beberapa interaksi terhadap residu ARG 600 dan HIS 674. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji mampu untuk memasuki *active site α-glucosidase* yang berpotensi dalam menghambat *α-glucosidase* atau sebaliknya namun tidak sekuat Dillapiole (Amini *et al* ., 2025). Kesamaan residu dapat dilihat pada tabel 6.

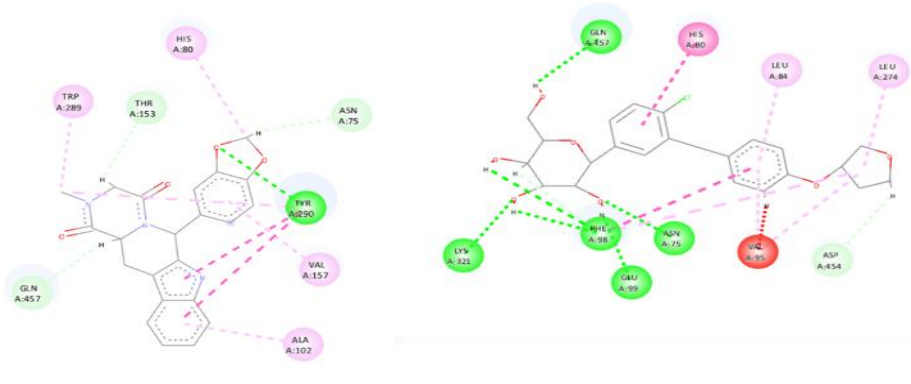
Tabel 7. Hasil Docking Senyawa GC-MS Daun Sirih Cina Dengan SGLT-2

No.	Senyawa	Residu Asam Amino	Persentase (%)
	Ligan Kontrol Positif		
I	Empagliflozin	LYS 321, PHE 98, GLU 99, ASN 75, VAL 95, ASP 454, LEU 274, LEU 84, HIS 80, GLN 457	-
	Ligan Senyawa Uji		
1	Phytol	VAL 95, LEU 84, **PHE 98**, PHE 453, **HIS 80**, TYR 290	20
2	Dillapiole	TYR 290, **HIS 80**, **LEU 84,** LYS 321, TRP 291, **PHE 98**, ALA 102, LEU 283, VAL 286	30
3	Tetracosane	**PHE 98**, **HIS 80**, **LEU 84**, TYR 290, ALA 102, LEU 283, TRP 291, VAL 286	30
4	Caryophyllene	ALA 102, TRP 291, TYR 290, LEU 283, VAL 286, **PHE 98**	10
5	Neophytadiene	**LEU 84**, TYR 290, **HIS 80**, **PHE 98**, **VAL 95**, PHE 453. ALA 90	40
6	Tadalafil	**GLN 457**, ALA 102, VAL 157, TYR 290, **ASN 75**, **HIS 80**, THR 153, TRP 289	30
7	Spathulenol	VAL 286, TYR 290, **HIS 80**, TRP 291, ALA	10

		102	
8	Vitamin E	GLY 79, PHE 453, **HIS 80**, TYR 290, VAL 286, LEU 283, VAL 157	10
9	Lepidozene	**PHE 98**, **LEU 84**, **HIS 80,** TRP 291, ALA 102, TYR 290	30
10	Geranyllinalool	TYR 290, **HIS 80**, **LEU 84**, **LYS 321**, TRP 291, **PHE 98**, ALA 102, LEU 283, VAL 286	40
11	Nonadecane	**LEU 274**, **LEU 84**, **HIS 80**, VAL 157, LYS 154, ILE 397, VAL 296, ILE 297, TYR 290, **PHE 98**	40

Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) memiliki beberapa residu kunci, yakni GLN 457, GLU 99, ASN 75 sebagai residu kunci dan HIS 80, LYS 321, LEU 84 sebagai residu pendukung kestabilan ligan (Lloyd *et al* ., 2025; Mazoudji & Ecker, 2025; Assett *et al* ., 2024).

a. b.



Gambar 5. a) Visualisasi Tadalafil pada SGLT-2, dan b) Visualisasi Empagliflozin pada SGLT-2

Pada ligan uji, PHE 98 dan HIS 80 menjadi residu yang paling sering berinteraksi dengan ligan uji. Hal ini mengindikasi bahwa ligan uji mampu memasuki *binding pocket Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2). Namun, hanya Tadafil yang menunjukkan interaksi residu yang mendekati kontrol positif pada GLN 457 dan ASN 75. Senyawa seperti Geranyllinalool, Neophytadiene, dan Dillapiole menunjukkan interaksi pada residu stabilitas seperti PHE 98, HIS 80, LYS 321. Hal ini tidak menutup kemungkinan bahwa ketiga senyawa ini memiliki potensi, namun tidak sekuat Tadafil pada protein *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2) (Mazoudji & Ecker, 2025). Kesamaan residu dapat dilihat pada tabel 7.

Prediksi biovailabilitas oral senyawa GC-MS sirih cina

Tabel 8 menunjukkan analisis *drug likeness* dengan aturan Lipinski. Sebagian senyawa GC-MS daun sirih cina memenuhi kriteria dasar sebagai kandidat obat. Aturan Lipinski menujukan kelayakan atau potensi suatu senyawa memiliki bioavailabilitas oral yang baik apabila memenuhi beberapa parameter utama, yaitu berat molekul ≤ 500, *hydrogen bond acceptor* (HBA) ≤ 5, *hydrogen bond donor* (HBD) ≤ 5, dan LogP ≤ 5.

Pada tabel 8 diperoleh semua senyawa uji memenuhi aturan berat molekul, sehingga memenuhi kriteria ukuran molekul yang mendukung permeabilitas membran. Semua senyawa uji memenuhi syarat

HBA dan HBD, hal ini menujukan potensi interaksi yang baik dengan target biologis tanpa mengganggu permeabilitas.

Tabel 8. Hasil Analisis Aturan Lipinski Senyawa GC-MS Daun Sirih Cina

Senyawa	Parameter				Interpretasi
	Berat Molekul (≤ 500)	HBA (≤ 5)	HBD (≤ 5)	LogP (≤ 5)	
Phytol	296,53	1	1	**6,25**	Tidak (LogP tinggi)
Dillapiole	22,24	4	4	2,43	Ya
Tetracosane	338,65	0	0	**9,35**	Tidak (LogP tinggi)
Caryophyllene	204,35	0	0	4,24	Ya
Neophytadiene	278,52	0	0	**7.07**	Tidak (LogP tinggi)
Tadalafil	389,40	4	1	2,05	Ya
Spathulenol	220,35	1	1	3,30	Ya
Vitamin E	430,71	2	1	**8,29**	Tidak (LogP tinggi)
Lepidozene	204,35	0	0	4,73	Ya
Geranyllinalool	290,48	1	1	**6,12**	Tidak (LogP tinggi)
Nonadecane	268,52	0	0	**7,54**	Tidak (LogP tinggi)

Namun, terdapat beberapa senyawa yang tidak memenuhi syarat LogP, yaitu phytol, tetracosane, neophytadine, vitamin e, geranyllinalool, dan nanadecane. Hal ini mengindikasi bahwa senyawa tersebut memiliki sifat lipofilik yang kuat, sehingga menyebabkan rendahnya kelarutan dalam air dan menurunkan bioavailabilitas oral. Pelanggaran aturan Lipinski pada parameter LogP masih dapat dipertimbangkan dalam pengembangan obat, yaitu pada pendekatan formulasi atau modifikasi struktur

KESIMPULAN

Senyawa hasil identifikasi GC-MS daun sirih cina (*Peperomia pellucida* L. Kunth) memiliki potensi sebagai kandidat antidiabetes melalui interaksi dengan protein target. Seluruh protein memenuhi kriteria RMSD <2 Å sehingga layak digunakan dalam simulasi *molecular docking*. Pada PPAR-γ, tidak terdapat senyawa yang memiliki ikatan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan Rosiglitazone, namun terdapat senyawa aktif yang mendekati afinitas Rosiglitazone, yakni Geranyllinalool dan Neophytadiene. Pada *α-glucosidase*, terdapat berbagai senyawa yang memiliki *rerank score* yang lebih baik dibandingkan Miglitol, yakni Phytol, Neophytadiene, dan Geranyllinalool. Sedangkan Dillapiole menunjukkan kesamaan residu asam amino tertinggi. Pada *Sodium Glucose Cotransporter-2* (SGLT-2), Neophytadiene, Geranyllinalool, dan Tetracosane memiliki *rerank score* yang lebih baik dibandingkan Empagliflozin, sedangkan Tadalafil menunjukkan pola interaksi residu yang paling mendekati Empagliflozin. Selain itu, Dillapiole, Caryophyllene, Tadalafil, Spathulenol, dan Lepidozene memenuhi aturan Lipinski sehingga berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa daun sirih cina berpotensi sebagai sumber senyawa antidiabetes melalui mekanisme multitarget.

REFERENSI

Adinortey, C. A., Kwarko, G. B., Koranteng, R., Boison, D., Obuaba, I., Wilson, M. D., & Kwofie, S. K. (2022). Molecular structure-based screening of the constituents of *Calotropis procera* identifies potential inhibitors of diabetes mellitus targ *et al* pha glucosidase. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(2), 963–987

Amin, S., Farwah, S. L., Fathurrahman, R., & Kunci, K. (2025). *Tinjauan Literatur: Pendekatan Komputasi dan Sintesis Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Obat Antidiabetes Tipe 2 Literature Review: Computational Approaches and Synthesis of Flavonoid Derivatives as Candidates for Type 2 Antidiabetic Drugs*. 8(11), 7499–7508.

Amini, F., Abbas, K. I., & Ghasemi, J. B. (2025). Molecular modeling approach in design of new scaffold of **α**-glucosidase inhibitor as antidiabetic drug. *Biochemistry and biophysics reports*, *42*, 101995.

Assett, R. L., Gallo, G., Le, K. P. N., *et al* . (2024). Bexagliflozin: A comprehensive review of a recently approved SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Medicinal Chemistry Research*, 33, 1354–1367

Decroli, E. (2019). *Diabetes melitus tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 1–52

Devina, A. A., Halim, F. C., Meivi, M., Masulili, S. L. C., Tadjoedin, E. S. S., Lessang, R., Widaryono, A., Bachtiar, B. M., Sulijaya, B., & Tadjoedin, F. M. (2024). Effectiveness of 0.2% hyaluronic acid on clinical, biomolecular and microbiological parameters in type 2 diabetes mellitus patients with periodontitis. *European Journal of Dentistry*

Guo, J., Wei, M., Zhang, W., Jiang, Y., Li, A., Wang, C., Yin, D., Sun, A., & Gong, Y. (2025). Clinical efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitor, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, and finerenone in type 2 diabetes mellitus with non-dialysis chronic kidney disease: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1517272

Hafidz, R., Ahwan, & Ariastuti, R. (2025). Uji kandungan fenolik total dan aktivitas antioksidan ekstrak etanol biji kelor (Moringa oleifera L.) dan daun sirih cina (Peperomia pellucida L.). *Borobudur Pharmacy Review*, 5(1), 1–8

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia (SKI)* 2023. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI

Kowalska, J., & Wrześniok, D. (2024). Skin-related adverse reactions induced by oral antidiabetic drugs—A review of literature and case reports. *Pharmaceuticals*, 17(7), 847.

Krisdayani, D., & Nugroho, C. A. (2025). Uji efektivitas ekstrak etanol tanaman sirih cina (Peperomia pellucida L. Kunth) sebagai antihiperglikemia pada mencit (Mus musculus L.) yang diinduksi glukosa. *Biospektrum Jurnal Biologi*, 6(1).

Krisdayani, D., & Nugroho, C. A. (2025). *UJI EFEKTIVITAS EKSTRAK ETANOL TANAMAN SIRIH CINA (Peperomia pellucida L. Kunth) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIA PADA MENCIT (Mus musculus L.) YANG DIINDUKSI GLUKOSA*. *Biospektrum Jurnal Biologi, 6*(1), 1–7.

Kroker, A. J., & Bruning, J. B. (2015). Review of the structural and dynamic mechanisms of PPARγ partial agonism. *PPAR Research*, 2015, 816856.

Lian, Y. E., Wang, M., Ma, L., Yi, W., Liao, S., Gao, H., & Zhou, Z. (2024). Identification of novel PPARγ partial agonists based on virtual screening strategy: *In silico* and in vitro experimental validation. *Molecules*, 29(20), 4881.

Lin, D. S. H., Lee, J. K., & Chen, W. J. (2021). Clinical adverse events associated with sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors: A meta-analysis involving 10 randomized clinical trials and 71,553 individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(7), 2133–2145.

Lloyd, A., Austin-Muttitt, K., & Mullins, J. G. L. (2025). Computational structural studies of SGLT2-

related polypharmacy. *PLoS ONE*, 20(10), e0334656.
Maharani, A., & Sholih, M. G. (2024). Literature review: Faktor risiko penyebab diabetes melitus tipe II pada remaja. *Jurnal Sehat Mandiri*, 19(1), 185–197
Mazoudji, A., & Ecker, G. F. (2025). Docking-based classification of SGLT2 inhibitors. *Molecules*, 30(10), 2179.
Misbah, Hayat, S., Ullah, H., Rahim, F., Gul, F. S., Rab, A., Iqbal, N., Taha, M., Sajid, M., & Abdelaziz, M. A. (2026). Thiadiazole-linked Schiff bases as promising α-glucosidase and α-amylase inhibitors: synthesis, molecular docking and ADME analysis. *Chemical Data Collections*, 62, 101223
Nicchio, I. G., Cirelli, T., Quil, L. C. da C., Camilli, A. C., Scarel-Caminaga, R. M., & Leite, F. R. M. (2025). Understanding the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) role in periodontitis and diabetes mellitus: *A molecular perspective. Biochemical Pharmacology*, 237, 116908
Nurjannah, P., Yulia, R., & Nadia, S. (2026). *ORIGINAL ARTICLE: Phytochemical Screening, GC-MS Analysis, and Antioxidant Activity (DPPH Method) of Ethanol Extract of Chinese Betel Leaf (Peperomia pellucida (L.) Kunth) Skrining Fitokimia, Analisis GC-MS, dan Aktivitas Antioksidan (Metode DPPH).* 1791–1801.
Okto Supratman, Mualimah Hudatwi, & Indah Auliana. (2021). *JBIO: Jurnal Biosains (The Journal of Biosciences). The Influence of Shiftwork on Liver Dysfunction of Workers at INALUM Company Kuala Anjung, North Sumatera*. *7*(3), 121–126.
Pratiwi, A., Datau, W. A., Alamri, Y., & Kandowangko, N. Y. (2021). *Sebagai Teh Herbal Antidiabetes*. *Jambura Journal of Health Sciences and Research, 3*(1), 85–93.
Rosalinda, J. D., Waluyo, J., & Kuswati. (2025). *GC-MS Study of Bioactive Compounds of Peperomia pellucida and Its Antibacterial Activity against Streptococcus mutans*. *Journal of Biology and Applied Biology, 8*(1), 83–94.
Saharun, N. N., Salma, W. O., & Muchtar, F. (2025). Pengaruh pemberian ekstrak tanaman sirih cina (Peperomia pellucida L. Kunth) terhadap penurunan kadar glukosa darah pada mencit (Mus musculus*). Jurnal Kendari Kesehatan Masyarakat*, 4(2)
Sapra, A., & Bhandari, P. (2023). Diabetes. In *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Shamsudin, N. F., Ahmed, Q. U., Mahmood, S., Shah, S. A. A., Sarian, M. N., Khattak, M. M. A. K., Khatib, A., Sabere, A. S. M., Yusoff, Y. M., & Latip, J. (2022). *Flavonoids as Antidiabetic and Anti-Inflammatory Agents: A Review on Structural Activity Relationship-Based Studies and Meta-Analysis*. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(20).
Tella, T., Pohl, C., & Kovalchuk, I. (2024). A review on diabetes mellitus: complications, synthetic anti-diabetic agents and herbal treatment. *F1000Research*, 13, 124
Thanishka, W. A. D. J., Dassanayake, D. M. W. L., Dimbulgahamada, D. M. S. R., Fernando, W. D. U. S., Dias, N. T. B., De Silva, H. H. V. K. N., & Samanmali, B. L. C. (2026). *Formulation and in vitro evaluation of an anti-inflammatory herbal suppository containing Peperomia pellucida*. *Frontiers in Pharmacology, 17*(February), 1–13.
Wanner, C., Iliev, H., Duarte, N., *et al* . (2024). Safety of empagliflozin: An individual participant-level data meta-analysis from four large trials. *Advances in Therapy*, 41, 2826–2844.
Wasni, N. Z., Harahap, A. M., & M, I. P. (2022). *GCMS analysis of bioactive compounds of Chinese beat leaves (Peperromia pellucida) with extraction application using Soxhletation method*. *JBIO: Jurnal Biosains (The Journal of Biosciences), 8*(3).
World Health Organization. (2024). Diabetes
Xiao, B., Su, M., Kim, E. L., Hong, J., Chung, H. Y., Kim, H. S., Yin, J., & Jung, J. H. (2014). Synthesis of PPAR-γ activators inspired by the marine natural product, paecilocin A. *Marine Drugs*, 12(2), 926–939.

Yerramneedi, R. B., Satapathy, P., Jigili, R., Padal, S. B., Rajesh Babu, Y. T., Krishna, C. M., & Ramalakshmana, J. (2023). *GC-MS analysis and screening of antimicrobial potentialities of the medicinal herb Peperomia pellucida (L.) Kunth*. *Journal of Xidian University, 17*(8), 1376–1389.