

BADAN ANALISIS DAN PENGEMBANGAN ILMIAH NASIONAL

Ikatan Senat Mahasiswa Kedokteran Indonesia (ISMKI)

JUARA 1

ESAI ILMIAH



**Inhibitor *Sodium-Glucose Cotransporter-2* (SGLT2)
sebagai Modulator Metabolik Dan Reproduksi Melalui
Pendekatan *Network Pharmacology* dan Pemodelan
Molekuler Sebagai Strategi Inovatif Terapi Sindrom
Ovarium Polikistik (PCOS)**

Penulis:

Ikhwandi Chandra Nugraha

“Scientific Competition” — Lomba Ilmiah Nasional

14th Indonesian Medical Student Summit
Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta

2026



Reposisi Inhibitor *Sodium-Glucose Cotransporter-2* (SGLT2) Sebagai Modulator Metabolik Dan Reproduksi Melalui Pendekatan *Network Pharmacology* Dan Pemodelan Molekuler Sebagai Strategi Inovatif Terapi Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS)

Ikhwandi Chandra Nugraha

PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik atau *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) merupakan gangguan endokrin dan metabolik kompleks yang ditandai oleh hiperandrogenisme, gangguan ovulasi kronis, serta morfologi ovarium polikistik yang mempengaruhi perempuan usia reproduktif¹. PCOS tidak hanya berdampak pada fungsi reproduksi, tetapi juga berkaitan dengan gangguan metabolik seperti resistensi insulin, obesitas, dislipidemia, serta peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular². Secara patofisiologis, PCOS melibatkan interaksi kompleks antara gangguan hormonal, inflamasi kronis, serta resistensi insulin yang menyebabkan disfungsi ovarium dan gangguan metabolisme sistemik³.

PCOS termasuk salah satu gangguan endokrin paling umum pada perempuan usia reproduktif di seluruh dunia, Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan bahwa sekitar 10–13% perempuan usia reproduktif secara global mengalami PCOS, menjadikannya penyebab utama gangguan ovulasi dan infertilitas pada perempuan⁴. Analisis *Global Burden of Disease* (GBD) 2021 menunjukkan bahwa beban PCOS global terus meningkat secara bermakna selama tiga dekade terakhir. Secara global, jumlah perempuan yang hidup dengan PCOS meningkat dari 36,7 juta kasus pada tahun 1990 menjadi 69,5 juta kasus pada tahun 2021. Pada periode yang sama, insidensi PCOS juga meningkat dari 1,5 juta menjadi 2,3 juta kasus, disertai peningkatan years lived with disability (YLD) dari 323.799 menjadi 607.757. Temuan ini menegaskan bahwa PCOS bukan hanya masalah reproduksi, tetapi juga beban kesehatan masyarakat global⁵.



Pada populasi Asia, PCOS diketahui memengaruhi sekitar 4–20% perempuan usia reproduktif dan tetap menjadi salah satu penyebab utama anovulasi serta infertilitas perempuan⁶. Ringkasan pedoman nasional Indonesia melaporkan bahwa pada studi di rumah sakit rujukan nasional, kasus PCOS paling banyak ditemukan pada kelompok usia 26–30 tahun, yaitu sebesar 45,7%, dengan gangguan menstruasi sebagai manifestasi ginekologis yang paling sering dijumpai. Selain menimbulkan gangguan reproduksi, perempuan dengan PCOS diketahui memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami obesitas, resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dislipidemia, serta sindrom metabolik yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap peningkatan risiko penyakit kardiovaskular selama usia reproduksi^{7,8}. Terapi PCOS saat ini umumnya berfokus pada pengendalian gejala melalui modifikasi gaya hidup dan penggunaan obat seperti metformin, kontrasepsi oral kombinasi, serta agen antiandrogen untuk memperbaiki resistensi insulin dan gangguan hormonal⁹.

Namun demikian, efektivitas terapi konvensional tersebut masih terbatas karena sebagian pasien menunjukkan respons terapi yang tidak optimal, terutama pada kasus yang disertai obesitas dan resistensi insulin berat¹⁰. Keterbatasan terapi tersebut mendorong eksplorasi pendekatan terapeutik baru yang dapat menargetkan mekanisme metabolik yang mendasari patogenesis PCOS secara lebih komprehensif. Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah reposisi obat (*drug repurposing*), yaitu pemanfaatan kembali obat yang telah digunakan untuk penyakit lain sebagai terapi baru untuk penyakit berbeda¹¹. Dalam konteks ini, penghambat Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2 inhibitors) yang awalnya dikembangkan sebagai terapi diabetes melitus tipe 2 mulai menarik perhatian sebagai kandidat terapi potensial pada PCOS^{12,13}. Obat ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa dan natrium di tubulus proksimal ginjal sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin serta memperbaiki sensitivitas insulin¹³.

Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa penghambat SGLT2 mampu menurunkan berat badan, memperbaiki resistensi insulin, serta meningkatkan profil metabolik pada perempuan dengan PCOS¹⁴. Meskipun



demikian, mekanisme molekuler yang mendasari efek terapeutik penghambat SGLT2 pada patogenesis PCOS masih belum sepenuhnya dipahami. Sebagian besar penelitian yang ada masih berfokus pada uji klinis atau analisis metabolik tanpa mengeksplorasi secara sistematis interaksi molekuler antara obat, target protein, serta jalur biologis yang berperan dalam patogenesis PCOS¹⁵. Oleh karena itu, pendekatan komputasional seperti *network pharmacology* dan pemodelan molekuler menjadi strategi yang penting untuk mengidentifikasi target biologis potensial serta menjelaskan mekanisme aksi obat secara sistematis dalam terapi PCOS¹⁶.

Berdasarkan latar belakang tersebut, tulisan ini bertujuan untuk mengeksplorasi apakah penghambat SGLT2 memiliki target molekuler yang relevan dengan patogenesis sindrom ovarium polikistik melalui pendekatan *network pharmacology* dan pemodelan molekuler. Analisis ini diharapkan dapat mengidentifikasi interaksi antara senyawa obat, protein target, serta jalur biologis yang berperan dalam perkembangan PCOS, sehingga membuka peluang reposisi obat sebagai strategi terapi yang lebih efektif.

MEKANISME POTENSIAL SGLT2 INHIBITOR DALAM PATOGENESIS PCOS

SGLT2i menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik yang tidak hanya bekerja pada regulasi glukosa, tetapi juga pada modulasi sistem biologis yang lebih luas. Secara klinis, SGLT2i terbukti mampu menurunkan resistensi insulin, berat badan, serta parameter metabolik dan hormonal pada pasien PCOS, bahkan menunjukkan efektivitas yang kompetitif dibandingkan terapi konvensional seperti metformin¹⁷. Secara molekuler, efek ini berkaitan dengan aktivasi jalur pensinyalan fosfatidil inositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K-Akt), yang berperan sebagai regulator utama sensitivitas insulin. Disfungsi jalur ini merupakan salah satu mekanisme sentral dalam PCOS, sehingga restorasi aktivitasnya berkontribusi terhadap perubahan homeostasis glukosa dan penurunan hiperinsulinemia¹⁸.

Selain itu, inhibitor SGLT2 juga diketahui memodulasi jalur *AMP-activated protein kinase* (AMPK) sebagai sensor utama status energi seluler.



Aktivasi AMPK tidak hanya meningkatkan oksidasi asam lemak dan menekan proses lipogenesis, tetapi juga berkontribusi terhadap penurunan akumulasi lemak tubuh yang menjadi faktor risiko penting pada PCOS. Lebih lanjut, aktivasi AMPK memiliki hubungan erat dengan jalur AMPK–SIRT1, di mana AMPK dapat meningkatkan aktivitas SIRT1 melalui peningkatan rasio NAD^+ intraseluler. SIRT1 kemudian berperan dalam regulasi metabolisme energi, stres oksidatif, dan inflamasi melalui deasetilasi berbagai faktor transkripsi. Sinergi antara AMPK dan SIRT1 ini tidak hanya memperbaiki sensitivitas insulin, tetapi juga membantu mengembalikan keseimbangan metabolik dan fungsi seluler pada kondisi PCOS yang ditandai oleh disfungsi metabolik kronis^{17,19}. Lebih lanjut, PCOS ditandai oleh peningkatan mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang memperparah resistensi insulin, seperti pada gambar 1.

PENDEKATAN *NETWORK PHARMACOLOGY* DAN PEMODELAN MOLEKULER

Untuk memahami mekanisme kerja inhibitor SGLT2 (SGLT2i) secara komprehensif pada PCOS, digunakan pendekatan *network pharmacology* yang mampu memetakan interaksi kompleks antara senyawa obat, protein target, serta jalur biologis dalam suatu sistem terintegrasi. Berbeda dengan pendekatan konvensional yang cenderung berfokus pada satu target spesifik, *network pharmacology* mengadopsi konsep *multi-target drugs*, di mana satu senyawa dapat memodulasi berbagai protein sekaligus dalam satu jaringan biologis²⁰. Pendekatan ini menjadi sangat relevan pada PCOS yang merupakan penyakit multifaktorial dengan keterlibatan jalur metabolik, inflamasi, dan reproduksi secara simultan. Melalui analisis jaringan, hubungan antara SGLT2i dengan target kunci seperti AKT1, TNF, IL6, dan PPAR- γ dapat diidentifikasi, sehingga memberikan gambaran menyeluruh mengenai potensi mekanisme aksi obat dalam konteks sistem biologis yang kompleks²¹. Dalam meningkatkan validitas temuan dari analisis jaringan, penulis ingin mengintegrasikan dengan pendekatan *molecular docking* dan *molecular dynamics simulation* sebagai bentuk verifikasi pada tingkat molekuler.



PENGUMPULAN DAN KARAKTERISASI SENYAWA OBAT

Senyawa golongan inhibitor SGLT2 dikumpulkan melalui database PubChem untuk memperoleh informasi kimia dasar yang komprehensif, meliputi struktur molekul dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D), PubChem ID, notasi SMILES, serta nama IUPAC sebagai identitas kimia yang terstandarisasi²². Data ini menjadi pondasi penting dalam analisis komputasional lanjutan karena menentukan akurasi prediksi interaksi molekuler. Detail senyawa SGLT2i tersedia pada Tabel 1. Selanjutnya, informasi mengenai target protein yang telah tervalidasi secara eksperimental dikumpulkan dari DrugBank untuk memastikan dasar biologis yang kuat. Untuk memperluas cakupan identifikasi target, dilakukan prediksi tambahan menggunakan *Swiss Target Prediction* dan *Super-PRED* yang memanfaatkan kesamaan struktur kimia dan *ligand-based approach* dalam memetakan kemungkinan interaksi dengan protein manusia²³. Hasil dari target yang telah diketahui (*known targets*) dan target hasil prediksi (*predicted targets*) kemudian digabungkan dan disaring menggunakan *Cytoscape* untuk menghilangkan duplikasi, sehingga menghasilkan daftar target yang lebih representatif. Pendekatan ini terbukti mampu meningkatkan cakupan identifikasi target obat secara signifikan, terutama dalam studi *drug repurposing* berbasis *in silico*.

PREDIKSI AKTIVITAS BIOLOGIS DAN PROFIL FARMAKOLOGI

Analisis aktivitas biologis senyawa inhibitor SGLT2 dilakukan menggunakan PASS Online (Way2Drug), yang memprediksi potensi aktivitas farmakologis berdasarkan pendekatan *structure-activity relationship* (SAR) dari struktur kimia ligan²⁴. Platform ini menghasilkan nilai probabilitas aktivitas (Pa) yang memberikan gambaran awal mengenai kemungkinan suatu senyawa menunjukkan efek biologis tertentu sebelum dilakukan validasi eksperimental. Berdasarkan hasil prediksi, ligan SGLT2i menunjukkan spektrum aktivitas yang luas dan relevan dengan patogenesis PCOS, meliputi efek antidiabetic, yang berperan dalam meningkatkan ekskresi glukosa urin



dan memperbaiki kontrol glikemik; aktivitas antioxidant, yang membantu menurunkan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan metabolik; efek antiinflamasi, melalui modulasi mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang sering meningkat pada PCOS; serta modulasi terhadap insulin, khususnya dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin sebagai mekanisme kunci dalam sindrom ini. Penulis telah melakukan uji coba prediksi aktivitas ini secara langsung menggunakan platform PASS Online, yang hasilnya dapat dilihat secara rinci pada Tabel 2.

PEMILIHAN PROTEIN TARGET RELEVAN BERBASIS *NETWORK PHARMACOLOGY*

Pemilihan protein target dilakukan secara sistematis dengan mempertimbangkan keterkaitannya terhadap patogenesis PCOS melalui pendekatan integratif berbasis *network pharmacology*. Tahap awal dimulai dengan identifikasi target gen/protein yang berasosiasi dengan PCOS menggunakan database GeneCards untuk memperoleh daftar gen yang memiliki relevansi tinggi berdasarkan skor asosiasi penyakit. Selanjutnya, Seluruh target yang diperoleh kemudian dianalisis dalam jaringan *protein-protein interaction* (PPI) menggunakan database STRING untuk memetakan hubungan fungsional antar protein dalam konteks biologis yang lebih luas. Proses ini telah di uji coba penulis yang divisualisasikan pada gambar 2.

Hasil jaringan tersebut selanjutnya divisualisasikan dan dianalisis lebih lanjut menggunakan Cytoscape untuk mengidentifikasi protein kunci (*hub genes*) berdasarkan parameter topologi jaringan, khususnya *degree centrality* yang menunjukkan tingkat konektivitas suatu protein dalam jaringan. Tahap akhir dilakukan proses *screening* untuk memilih sekitar 5-10 protein terbaik yang memiliki nilai *degree centrality* tinggi serta didukung oleh literatur ilmiah yang menunjukkan peran signifikan dalam patogenesis PCOS, sehingga target yang dipilih tidak hanya relevan secara komputasional tetapi juga memiliki dasar biologis yang kuat untuk dianalisis lebih lanjut dalam studi *molecular docking* dan *molecular dynamics*.



TARGET PREDICTION TEMUAN LITERATUR PADA METABOLIK DAN REPRODUKSI PCOS

Protein target yang berperan sebagai modulator metabolik dan reproduksi pada PCOS menunjukkan keterkaitan yang erat antara disfungsi metabolik dan gangguan hormonal yang menjadi karakteristik utama sindrom ini. Beberapa protein kunci seperti AKT1 dalam jalur PI3K-Akt berperan penting dalam regulasi sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa, yang diketahui terganggu pada pasien PCOS²⁵. Selain itu, AMPK sebagai sensor energi seluler berinteraksi dengan SIRT1 dalam jalur AMPK-SIRT1 untuk mengatur homeostasis energi, serta menekan stres oksidatif dan inflamasi kronis yang berkontribusi terhadap resistensi insulin²⁶. Dari sisi reproduksi, androgen receptor (AR) memainkan peran sentral dalam mediasi hiperandrogenisme yang menyebabkan gangguan ovulasi, sementara FSHR dan IGF-1 terlibat dalam regulasi perkembangan folikel dan interaksi antara sinyal metabolik dan fungsi ovarium²⁷. Lebih lanjut, protein seperti PPAR- γ dan mTOR memperkuat hubungan antara metabolisme lipid, pertumbuhan sel, dan fungsi reproduksi melalui jalur yang saling terintegrasi²⁸. Secara keseluruhan, keterlibatan protein-protein ini menunjukkan bahwa PCOS merupakan sindrom sistemik yang melibatkan *crosstalk* kompleks antara jalur metabolik dan reproduksi, sehingga pendekatan terapi berbasis multi-target seperti SGLT2 inhibitor menjadi strategi yang rasional dan berpotensi memberikan efek terapeutik yang lebih komprehensif.

PENENTUAN *BINDING SITE*

Penentuan lokasi pengikatan (*binding site*) dilakukan menggunakan perangkat lunak BIOVIA untuk mengidentifikasi residu asam amino aktif pada protein target yang berpotensi berinteraksi dengan ligan SGLT2 inhibitor²⁹. Analisis ini bertujuan untuk memetakan kantong aktif (*active site*) maupun *binding pocket* yang memiliki karakteristik kimiawi sesuai dengan ligan, seperti polaritas, muatan, dan konfigurasi spasial. Penentuan *binding site* yang akurat menjadi langkah krusial dalam studi *molecular docking*, karena kesalahan dalam penentuan lokasi interaksi dapat menyebabkan



prediksi afinitas dan orientasi ligan yang tidak valid. Dengan mengidentifikasi residu kunci yang terlibat dalam interaksi, proses docking dapat difokuskan pada area biologis yang relevan, sehingga meningkatkan reliabilitas hasil simulasi dan memperkuat interpretasi mekanisme interaksi molekuler antara SGLT2i dan protein target.

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION

Analisis interaksi molekuler antara ligan SGLT2 inhibitor dan protein target dilakukan melalui pendekatan *molecular docking* yang diintegrasikan dengan *molecular dynamics simulation* untuk memperoleh gambaran yang komprehensif dan realistis. Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan PyRx dengan mesin AutoDock Vina untuk memprediksi orientasi dan afinitas ikatan antara ligan dan protein target pada *binding site* yang telah ditentukan³⁰. Parameter utama yang digunakan adalah nilai *binding affinity*, di mana nilai energi ikatan yang lebih rendah (lebih negatif) menunjukkan interaksi yang lebih stabil dan memiliki potensi biologis yang lebih kuat. Namun, karena docking hanya merepresentasikan kondisi statis, maka dilakukan *molecular dynamics simulation* menggunakan YASARA Dynamics untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-protein dalam kondisi dinamis yang menyerupai lingkungan biologis sebenarnya. Dalam simulasi ini, parameter seperti *Root Mean Square Deviation* (RMSD) digunakan untuk menilai kestabilan struktur kompleks waktu, *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) untuk mengidentifikasi fleksibilitas residu asam amino, serta analisis energi untuk mengevaluasi kestabilan sistem secara keseluruhan³¹. Integrasi kedua metode ini memungkinkan validasi yang lebih kuat terhadap hasil interaksi molekuler, sehingga memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai potensi efektivitas SGLT2i sebagai kandidat terapi berbasis *drug repurposing* pada PCOS.

POTENSI REPOSISI SGLT2 INHIBITOR PADA PCOS



Reposisi SGLT2i sebagai terapi pada PCOS menunjukkan potensi yang menjanjikan karena kemampuannya dalam menargetkan berbagai aspek patofisiologi secara simultan. Sebagai obat yang telah memiliki profil keamanan klinis yang mapan pada diabetes melitus tipe 2, SGLT2i memberikan keuntungan dalam mempercepat penerapan ke penggunaan baru. Selain itu, efek pleiotropiknya memungkinkan modulasi jalur metabolik, inflamasi, dan hormonal yang saling berkaitan dalam PCOS. Studi terkini juga menunjukkan bahwa penggunaan SGLT2i, baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan agen lain seperti metformin, dapat memberikan efek sinergis dalam memperbaiki resistensi insulin, profil metabolik, serta keseimbangan hormonal³². Pendekatan reposisi ini mencerminkan strategi inovatif dalam pengobatan penyakit kompleks, di mana obat yang telah tersedia dimanfaatkan kembali untuk mencapai efek terapeutik, sekaligus membuka peluang menuju pengembangan terapi yang lebih terarah dan berbasis *precision medicine* pada PCOS.

KERANGKA PEMIKIRAN STRATEGI INOVATIF REPOSISI SGLT2I PADA PCOS

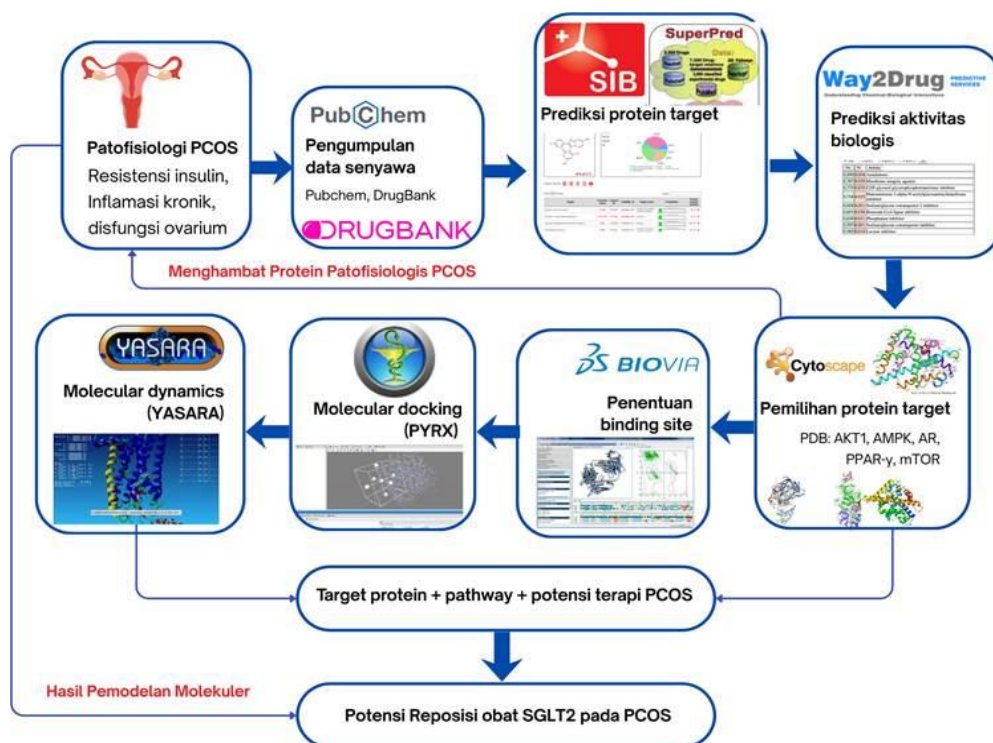


Diagram 1. Kerangka Pemikiran

Diagram di atas menggambarkan alur kerangka pemikiran strategi inovatif penulis terhadap reposisi inhibitor SGLT2 (SGLT2i) sebagai terapi inovatif pada sindrom ovarium polikistik (PCOS) melalui pendekatan *network pharmacology* dan pemodelan molekuler. Bagian awal diagram menunjukkan alur patofisiologi PCOS yang meliputi resistensi insulin, inflamasi kronis, dan disfungsi ovarium sebagai dasar terjadinya gangguan metabolik dan reproduksi. Untuk mengatasi kompleksitas tersebut, penulis mengintegrasikan pendekatan *in silico* yang dimulai dari pengumpulan data senyawa, prediksi target, hingga analisis aktivitas biologis, yang kemudian dilanjutkan dengan pemilihan protein target kunci seperti AKT1, AMPK, SIRT1, AR, PPAR- γ , dan mTOR. Tahapan selanjutnya mencakup penentuan *binding site*, *molecular docking*, dan *molecular dynamics simulation* untuk mengevaluasi interaksi serta stabilitas kompleks ligan-protein secara komprehensif. Output yang diharapkan dari kerangka ini adalah identifikasi target protein dan jalur biologis utama yang terlibat, serta penentuan potensi terapeutik SGLT2i sebagai agen *multi-target* yang mampu memodulasi jalur metabolik dan reproduksi secara simultan pada PCOS.

LIMITASI DAN REKOMENDASI

Meskipun pendekatan ini sangat menjanjikan dan dapat dilakukan, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, hasil *in silico* masih memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan relevansi biologisnya dengan memerlukan waktu yang cukup lama. Kedua, prediksi target berbasis database berpotensi menghasilkan *false positive*, sehingga diperlukan proses seleksi dan verifikasi yang lebih komprehensif. Ketiga, belum adanya standar baku dalam integrasi berbagai platform bioinformatika dapat memengaruhi konsistensi hasil analisis. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkonfirmasi temuan ini serta mengevaluasi potensi klinis SGLT2i pada PCOS secara lebih mendalam.

PCOS merupakan sindrom kompleks dengan keterlibatan interaksi antara disfungsi metabolik dan reproduksi yang membutuhkan pendekatan terapi yang lebih komprehensif. Dalam kajian ini, penulis mengusulkan



reposisi SGLT2 inhibitor sebagai strategi terapi inovatif berbasis multi-target melalui pendekatan *network pharmacology* dan pemodelan molekuler. Mekanisme kerja SGLT2i yang mampu memodulasi jalur PI3K-Akt, AMPK–SIRT1, serta jalur inflamasi menunjukkan potensi dalam memperbaiki resistensi insulin, menekan inflamasi, dan mengembalikan fungsi ovarium secara simultan. Pendekatan komputasional yang digunakan memperkuat pemahaman terhadap interaksi ligan-protein serta stabilitas kompleks secara dinamis, sehingga memberikan dasar ilmiah yang kuat dalam eksplorasi *drug repurposing*. Reposisi SGLT2 inhibitor berpotensi menjadi langkah strategis dalam pengembangan terapi berbasis sistem dan menuju *precision medicine* pada PCOS.

REFERENSI

1. Gao X, Zhao S, Du Y, Yang Z, Tian Y, Zhao J *et al*. Data-driven subtypes of polycystic ovary syndrome and their association with clinical outcomes. *Nat Med* 2025; 31: 4214–4224.
2. Pililis S, Lampsas S, Kountouri A, Pliouta L, Korakas E, Livadas S *et al*. The Cardiometabolic Risk in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Medicina (B Aires)* 2024; 60: 1656.
3. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol* 2022; 151: 103628.
4. World Health Organization. Polycystic ovary syndrome. 2026. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome?utm_source= (accessed 19 Mar2026).
5. Wang Y, Shen D, Zhu C, Sun W, Qian Y, Yang H. Global Trends in Polycystic Ovary Syndrome Burden, 1990–2021: Insights from the Global Burden of Disease Study. *Women's Health Reports* 2025; 6: 1216–1227.
6. Yang Q, Benny P, Lee JJN, Nadjaja DN, Sashidharan SP, Yong E-L *et al*. Asian women with PCOS have enhanced ovarian reserve and ART outcomes, even at an advanced maternal age: a model for reproductive longevity? *Hum Reprod Open* 2025; 2025. doi:10.1093/hropen/hoaf062.



7. Maidarti M, Harzif AK, Shadrina A, Ummah N, Permadi W. Executive summary: indonesian guidelines on polycystic ovary syndrome management. *Obstet Gynecol Sci* 2025; 68: 221–236.
8. Çelik Ö, Köse MF. An overview of polycystic ovary syndrome in aging women. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* 2021; 22: 326–333.
9. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A *et al.* Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2022; 61: 40–50.
10. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F *et al.* Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med* 2023; 12: 1454.
11. Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S. Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. *Russ J Bioorg Chem* 2023; 49: 157–166.
12. Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T *et al.* The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines* 2023; 11: 998.
13. Porth R, Oelerich K, Sivanandy MS. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *J Clin Med* 2024; 13: 1056.
14. Ahsan M, Mallick AK. Efficacy & safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Indian J Med Res* 2025; 162: 313.
15. Sinha B, Ghosal S. A Meta-Analysis of the Effect of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Metabolic Parameters in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13. doi:10.3389/fendo.2022.830401.
16. Li L, Kar S. Leveraging network pharmacology for drug discovery: Integrative approaches and emerging insights. *Med Drug Discov* 2025; 27: 100220.
17. Mahmoud MM, Rashed LA, Soliman SA, Sayed SM, Kamel O, Kamar SS *et al.* SGLT-2 inhibitors enhance the effect of metformin to ameliorate hormonal changes and inflammatory markers in a



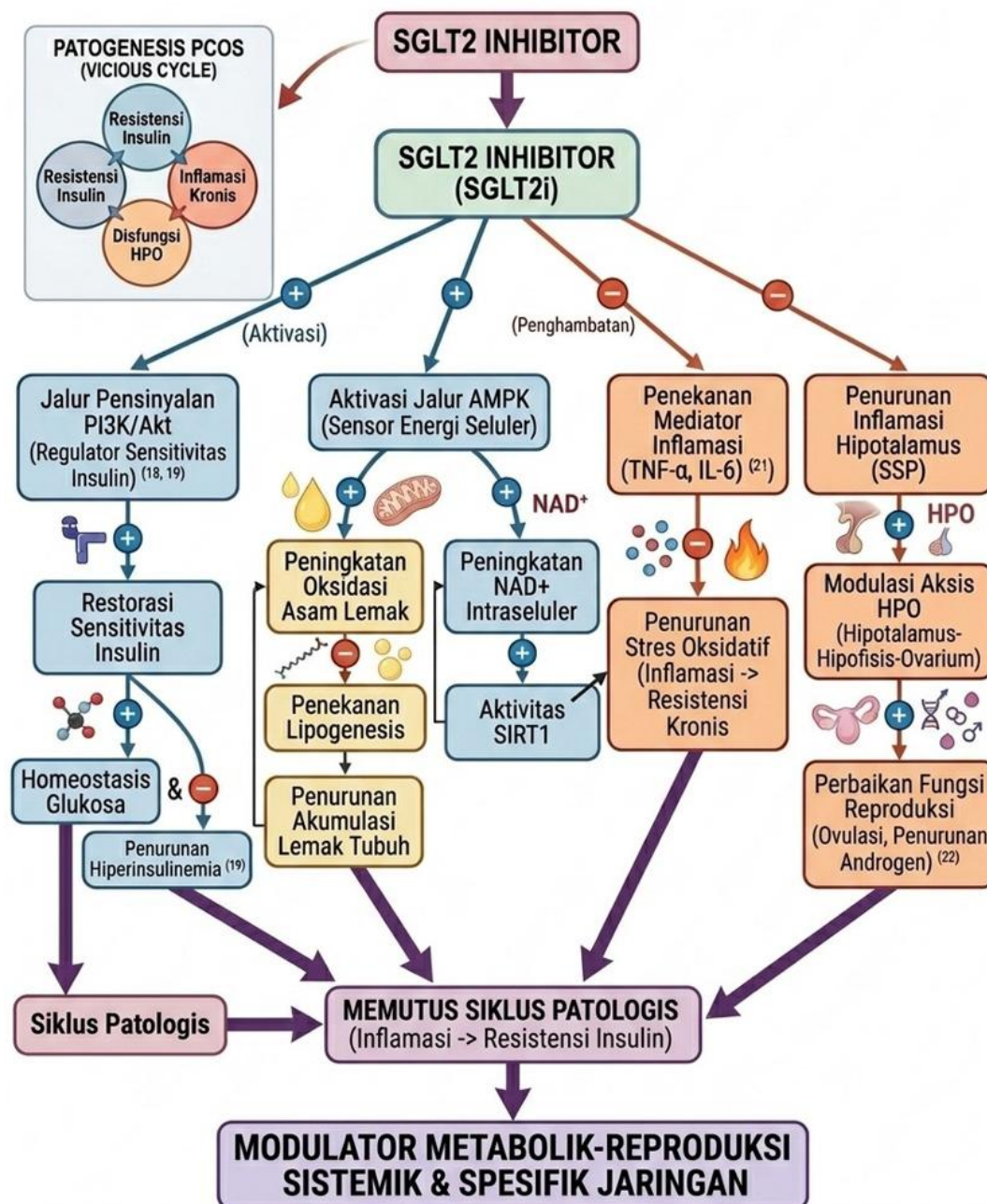
- rat<scp>PCOS</scp> model. *Physiol Rep* 2023; 11. doi:10.14814/phy2.15858.
18. Chen J, Zhang L, Gan J, Teng X, Huang X, Lv J *et al.* Modulation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by combined stem cell and phytochemical treatment improves metabolic and reproductive outcomes in PCOS. *J Ovarian Res* 2025; 19: 56.
 19. Banerjee S, Jaidee W, Rujanapun N, Duangyod T, Maneerat T, Phuneerub P *et al.* Network pharmacology and metabolomics reveal mathuramecha, a Thai traditional Anti-Diabetic formula, enhances glucose metabolism through PI3K-AKT/AMPK/GLUT4 pathway modulation. *Sci Rep* 2025; 15. doi:10.1038/s41598-025-15556-x.
 20. Wicik Z, Nowak A, Jarosz-Popek J, Wolska M, Eyileten C, Siller-Matula JM *et al.* Characterization of the SGLT2 Interaction Network and Its Regulation by SGLT2 Inhibitors: A Bioinformatic Analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13. doi:10.3389/fphar.2022.901340.
 21. Troise D, Mercuri S, Infante B, Losappio V, Cirolla L, Netti GS *et al.* mTOR and SGLT-2 Inhibitors: Their Synergistic Effect on Age-Related Processes. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 8676.
 22. Hähnke VD, Kim S, Bolton EE. PubChem chemical structure standardization. *J Cheminform* 2018; 10. doi:10.1186/s13321-018-0293-8.
 23. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res* 2019; 47: W357–W364.
 24. Akhmal Muslikh F, Nahdhia N, Susilawati D, Sari F, Adi Nugroho S, Werdiningsih W *et al.* Prediksi Druglikeness Dan Potensi Aktivitas Biologis Senyawa Metabolit Sekunder Daun Asam Jawa (*Tamarindus indica*) Prediction Of Drug-Likeness And Potential Biological Activities Of Secondary Metabolites From Tamarind (*Tamarindus indica*) Le]aves. 2025https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/.
 25. Wu C, Jiang F, Wei K, Jiang Z. Exercise activates the PI3K-AKT signal pathway by decreasing the expression of 5 α -reductase type 1 in PCOS rats. *Sci Rep* 2018; 8. doi:10.1038/s41598-018-26210-0.
 26. Hong L, Xiao S, Diao L, Lian R, Chen C, Zeng Y *et al.* Decreased AMPK/SIRT1/PDK4 induced by androgen excess inhibits human



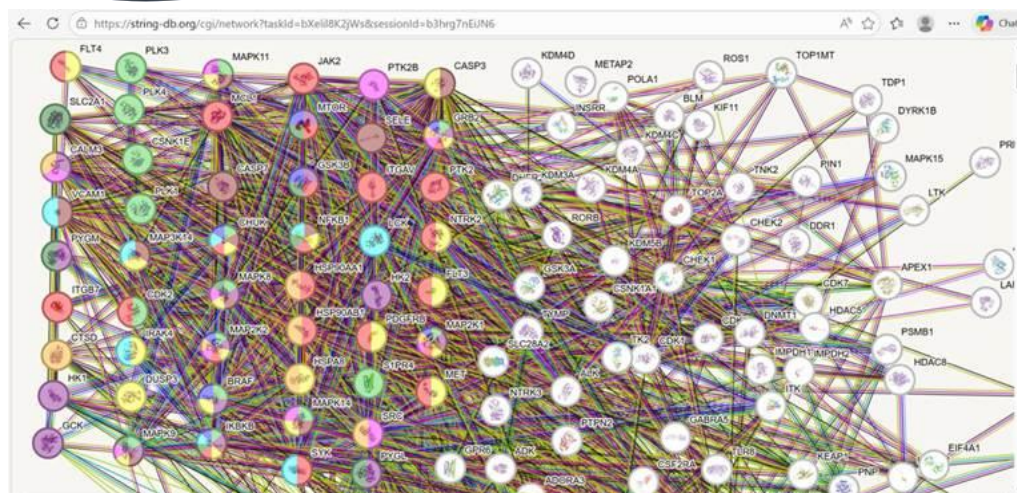
- endometrial stromal cell decidualization in PCOS. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2024; 81: 324.
27. Nabi M, Rasool SUA, Ashraf S, Andrabi SM, Amin S. Overexpression of androgen receptor signalling transactivator lncRNAs PRNCR1 and PCGEM1 are associated with the increased risk of PCOS. *Sci Rep* 2025; 15. doi:10.1038/s41598-025-16655-5.
 28. Hao K, Wang J, Yu H, Chen L, Zeng W, Wang Z *et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Regulates Lipid Metabolism in Sheep Trophoblast Cells through mTOR Pathway-Mediated Autophagy. *PPAR Res* 2023; 2023: 1–13.
 29. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezech EM, Ofoke IH, Ogbu CO *et al.* Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci Rep* 2023; 13: 13398.
 30. Roy A, Anbarasu A. Unveiling Berberine analogues as potential inhibitors of Escherichia coli FtsZ through machine learning molecular docking and molecular dynamics approach. *Sci Rep* 2025; 15. doi:10.1038/s41598-025-98835-x.
 31. Yuli Astuti PD, Fadilah F, Promsai S, Bahtiar A. Integrating molecular docking and molecular dynamics simulations to evaluate active compounds of Hibiscus schizopetalus for obesity. *J Appl Pharm Sci* 2024. doi:10.7324/JAPS.2024.158550.
 32. Singh AK, Unnikrishnan AG, Zargar AH, Kumar A, Das AK, Saboo B *et al.* Evidence-Based Consensus on Positioning of SGLT2i in Type 2 Diabetes Mellitus in Indians. *Diabetes Therapy* 2019; 10: 393–428.



LAMPIRAN



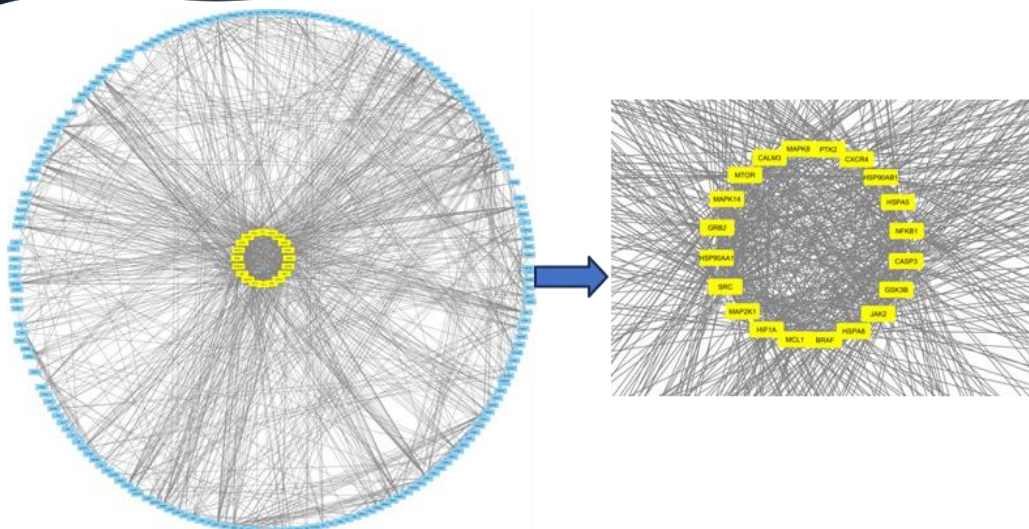
Gambar 1. Alur Mekanisme Terapeutik SGLT2 Inhibitor dalam Modulasi Jalur Patogenesis PCOS



Gambar 2. Jaringan *protein-protein interaction* (PPI) dari 209 gen target divisualisasikan dalam bentuk 3D.

Keterangan:

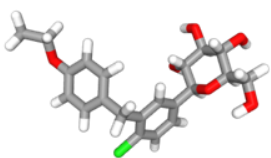
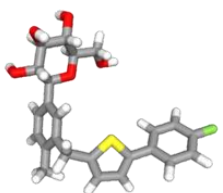
- Ungu = Insulin *signaling pathway*
- Coklat = TNF *signaling pathway*
- Kuning = MAPK *signaling pathway*
- Merah = PI3K-Akt *signaling pathway*
- Pink = GnRH *signaling pathway*
- Biru = NF-Kappa B *signaling pathway*
- Oren = Estrogen *signaling pathway*
- Taro = mTOR *signaling pathway*
- Hijau = FoXo *signaling pathway*



Gambar 3. Jaringan *protein-protein interaction* (PPI) dari Top 20 gen target

Tabel 1. List Senyawa dan Struktur 3D SGLT2i

Ligan	Pubchem ID	SMILES	Struktur 3D
Empagliflozin	11949646	<chem>C1COC[C@H]1OC2=CC=C(C=C2)CC3=C(C=CC(=C3)[C@H]4[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O4)CO)O)O)O)C1</chem>	
Licogliflozin	52913524	<chem>CCC1=C(C=C(C=C1)[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@H]([C@H](O2)CO)O)O)O)CC3=CC4=C(C=C3)OCCO4</chem>	

Dapagliflozin	9887712	<chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=C(C=CC(=C2)[C@H]3[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O3)CO)O)O)O)C1</chem>	
Canagliflozin	24812758	<chem>CC1=C(C=C(C=C1)[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O2)CO)O)O)O)C3=CC=C(S3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>	

Tabel 2. Aktivitas biologis SGLT2 pada way2drug website

Ligand	Pa	Pi	Activity	Key word
empagliflozin	0,850	0,004	Antidiabetic	Antidiabetic
	0,290	0,033	Antidiabetic (type 2)	
	0,203	0,121	Antidiabetic symptomatic	
	0,300	0,023	Antioxidant	Antioxidant
	0,416	0,087	Antiinflammatory	
	0,159	0,150	Non-steroidal antiinflammatory agent	
	0,416	0,087	Antiinflammatory	Antiinflammatory

	0,159	0,150	<i>Non-steroidal antiinflammatory agent</i>	
	0,244	0,236	<i>Insulin promoter</i>	<i>Insulin</i>
licogliflozin	0,819	0,005	<i>Antidiabetic</i>	<i>Antidiabetic</i>
	0,203	0,058	<i>Antidiabetic (type 2)</i>	
	0,210	0,113	<i>Antidiabetic symptomatic</i>	
	0,345	0,017	<i>Antioxidant</i>	<i>Antioxidant</i>
	0,294	0,165	<i>Antiinflammatory</i>	<i>Antiinflammatory</i>
	0,107	0,076	<i>Insulin secretagoues</i>	<i>Insulin</i>
dapagliflozin	0,866	0,004	<i>Antidiabetic</i>	<i>Antidiabetic</i>
	0,427	0,016	<i>Antidiabetic (type 2)</i>	
	0,238	0,087	<i>Antidiabetic symptomatic</i>	
	0,350	0,017	<i>Antioxidant</i>	<i>Antioxidant</i>
	0,391	0,101	<i>Antiinflammatory</i>	<i>Antiinflammatory</i>
	0,190	0,110	<i>Non-steroidal antiinflammatory agent</i>	
	0,308	0,130	<i>Insulin promoter</i>	<i>Insulin</i>
	0,147	0,026	<i>Insulin secretagoues</i>	

canagliflozin	0,857	0,004	<i>Antidiabetic</i>	<i>Antidiabetic</i>
	0,277	0,036	<i>Antidiabetic (type 2)</i>	
	0,183	0,155	<i>Antidiabetic symptomatic</i>	
	0,275	0,028	<i>Antioxidant</i>	<i>Antioxidant</i>
	0,338	0,130	<i>Antiinflammatory</i>	<i>Antiinflammatory</i>

Keterangan:

Pa = *Probably active*

Pi = *Probably inactive*

Pa>Pi = Berpotensi aktif

Pa>0,3 = Aktivitas moderat

Pa>0,7 = Aktivitas tinggi

