

Glimepirid sebagai Antidiabetika Oral pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Dwi Oktariani*, Fitrianti Darusman, Ratih Aryani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*Wiokta.do2@gmail.com, efrit.bien@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id

Abstract. Diabetes mellitus is a non-infectious disease with a high prevalence in the world. It has become a growing global problem. The International Diabetes Federation estimates the holistic prevalence of diabetes mellitus to be 540 million in 2021, increasing to 783 million in 2045. So far there is currently no cure for diabetes, but pharmacological therapy may be required to maintain blood glucose levels as close to normal as possible and to delay the development of diabetes-related health problems. Glimepiride is used as an oral antihyperglycemic agent, which is effective and well tolerated in the treatment of type 2 diabetes. This study aims to determine the physicochemical properties and mechanism of glimepiride in reducing blood glucose levels and to determine the advantages of glimepiride from other antidiabetics. Glimepirid is an active pharmaceutical substance with the characteristics of a white to almost white powder that is practically insoluble in water, has two polymorphic forms, namely forms I and II. Glimepiride lowers blood sugar levels by binding to sulfonylurea receptors (SUR) ATP-sensitive potassium channels on pancreatic β -cells. Glimepiride lowers blood sugar levels well at low doses, has a fast onset of action, and the side effect of hypoglycemia is lower than other insulin secretagogues.

Keywords: *Glimepiride, Glimepiride Physicochemistry, Glimepiride Mechanism Of Action.*

Abstrak. Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang tinggi di dunia. Penyakit ini telah menjadi masalah global yang terus berkembang. Federasi Diabetes Internasional memperkirakan prevalensi diabetes melitus secara holistik merupakan 540 juta di tahun 2021, dan meningkat menjadi 783 juta di tahun 2045. Sejauh ini belum ada obat untuk diabetes, tetapi terapi farmakologis mungkin diperlukan untuk mempertahankan kadar glukosa darah sedekat mungkin dengan normal dan untuk menunda perkembangan masalah kesehatan terkait diabetes. Glimepiride digunakan sebagai agen antihiperqlikemik oral, yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan diabetes tipe 2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia dan mekanisme glimepirid dalam menurunkan kadar glukosa darah serta mengetahui kelebihan glimepirid dari antidiabetes lainnya. Glimepirid merupakan zat aktif farmasi dengan pemerian serbuk putih sampai hampir putih yang praktis tidak larut dalam air, memiliki dua bentuk polimorf, yaitu bentuk I dan II. Glimepirid menurunkan kadar gula darah dengan berikatan dengan reseptor sulfonilurea (SUR) saluran kalium sensitif ATP pada sel β pankreas. Glimepirid menurunkan kadar gula darah dengan baik pada dosis rendah, memiliki onset kerja yang cepat, serta efek samping hipoglikemia yang lebih rendah dari secretagog insulin lainnya.

Kata Kunci: *Glimepirid, Fisikokimia Glimepirid, Mekanisme Kerja Glimepirid.*

A. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang tinggi di dunia. Penyakit ini telah menjadi masalah global yang terus berkembang. Federasi Diabetes Internasional memperkirakan prevalensi diabetes melitus secara holistik merupakan 540 juta di tahun 2021, dan meningkat menjadi 783 juta di tahun 2045. Diperkirakan 240 juta orang hidup dengan diabetes yang tidak terdiagnosis dan tidak menyadari bahwa mereka memiliki kondisi tersebut (1). Diabetes memerlukan perawatan medis berkelanjutan dengan mengurangi faktor risiko dan pengendalian kadar gula darah karena selain kontrol glikemik yang baik (2).

Sejauh ini belum ada obat untuk diabetes, tetapi terapi farmakologis dan/atau insulin mungkin diperlukan untuk mempertahankan kadar glukosa darah sedekat mungkin dengan normal dan untuk menunda perkembangan masalah kesehatan terkait diabetes. Namun demikian, pengelolaan penyakit ini juga dapat dibantu dengan pola makan yang sehat dan olahraga. Glimepirid merupakan salah satu pilihan antidiabetes yang sering digunakan dan dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan baik pada dosis rendah (1). Glimepiride digunakan sebagai agen antihiperglikemik oral, yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan diabetes tipe 2.

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana sifat fisikokimia, mekanisme glimepirid dalam menurunkan kadar gula darah dan kelebihan glimepirid dari antidiabetes lainnya. Dari rumusan masalah tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat fisikokimia, mekanisme glimepirid dalam menurunkan kadar glukosa darah serta mengetahui kelebihan glimepirid dari antidiabetes lainnya. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu informasi sehingga dapat mendukung pemanfaatan obat glimepirid dan pengembangan ilmu di bidang kefarmasian.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian dilakukan dengan metode studi literatur, yaitu menelaah artikel-artikel ilmiah yang dipublikasi pada jurnal nasional maupun internasional. Proses pencarian data yang digunakan sebagai acuan studi literatur dilakukan melalui database artikel seperti Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Kriteria literatur yang digunakan adalah artikel ilmiah yang berisi tentang diabetes melitus, sifat fisikokimia glimepirid, mekanisme kerja glimepirid.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Diabetes mellitus adalah suatu kondisi yang terjadi ketika peningkatan kadar glukosa darah terjadi karena tubuh tidak dapat memproduksi hormon insulin atau tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang diproduksi. Kurangnya insulin, atau ketidakmampuan sel untuk merespon insulin menyebabkan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang merupakan indikator klinis diabetes. Diabetes merupakan keadaan hiperglikemia pada kondisi puasa ataupun postprandial. Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan organ akhir, disfungsi, dan kegagalan organ dan jaringan (3). Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang tidak mengenal batas, penyakit ini muncul ketika tubuh tidak mengontrol jumlah glukosa dalam darah karena tubuh tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup. Penyakit diabetes bertanggung jawab atas penyakit-penyakit yang mengancam nyawa dan membutuhkan pengobatan yang mahal serta proses pengobatan yang lama seperti kebutaan, gagal ginjal, infark miokard, stroke, dan amputasi anggota tubuh bagian bawah. Penyakit ini membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan mengurangi faktor risiko dan pengendalian kadar gula darah selain kontrol glikemik yang baik (2).

Tahap awal dari penyakit ini bisa jadi tidak bergejala atau gejalanya sangat ringan sehingga tidak diketahui. Oleh karena itu, penyakit ini dapat tetap tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun. Gejala klasik penyakit diabetes melitus meliputi sering buang air kecil, sering merasa haus, lapar yang berlebihan, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Pasien diabetes sering tidak menunjukkan gejala dalam jangka waktu yang lama sehingga diagnosis sering kali bersamaan dengan penyakit penyerta. Diagnosis diabetes pada pasien tanpa gejala tidak boleh dibuat hanya berdasarkan satu nilai glukosa yang abnormal sehingga diperlukan pengujian berulang, kecuali untuk pasien yang menunjukkan hiperglikemia

dengan gejala klasik yang jelas (4). Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Diagnosis dibuat ketika Glukosa Plasma Puasa lebih besar atau sama dengan 126 mg/dL atau ketika Tes Toleransi Glukosa Oral lebih besar atau sama dengan 200 mg/dL atau ketika HbA1c lebih besar atau sama dengan 48 mmol/mol (6,5%) (4).

Tabel 1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes

Kategori	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70-99	70-139

Sumber: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2021)

Terdapat beberapa faktor resiko penyebab diabetes melitus, yaitu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, faktor resiko yang dapat dimodifikasi, dan faktor lain yang dapat meningkatkan resiko penyakit diabetes melitus. faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi meliputi ras dan etnik, adanya keluarga pada kerabat tingkat pertama yang menderita penyakit diabetes melitus tipe 2, usia, riwayat melahirkan bayi dengan berat lahir lebih dari 4 kg dan memiliki riwayat diabetes melitus gestasional, dan memiliki riwayat lahir dengan berat badan kurang dari 2,5 kg(5). Faktor resiko yang dapat dimodifikasi meliputi berat badan yang tidak ideal, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, dan diet yang tidak sehat. Faktor lain yang dapat meningkatkan resiko penyakit diabetes melitus, meliputi pasien sindrom metabolik dengan gangguan toleransi glukosa atau pre-diabetes sebelumnya. Pasien yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner, dan stroke juga memiliki resiko penyakit diabetes melitus yang tinggi (4).

Faktor usia mempengaruhi penurunan pada semua sistem tubuh, termasuk pada sistem endokrin. Penambahan usia menyebabkan kondisi resistensi pada insulin(6). Peningkatan resistensi insulin terjadi akibat perubahan komposisi tubuh (lebih sedikit otot dan lebih banyak jaringan adiposa) dan berkurangnya aktivitas fisik secara progresif. Hal ini menyebabkan pertumbuhan tingkat obesitas, usia rata-rata onset yang semakin rendah. Usia adalah faktor risiko utama untuk diabetes. Pemeriksaan sebaiknya dimulai selambat-lambatnya pada usia 35 tahun untuk semua orang. Skrining harus dipertimbangkan pada orang dewasa dari segala usia dengan kondisi obesitas dan memiliki satu atau lebih faktor resiko diabetes (2). Obesitas juga meningkatkan resiko diabetes melitus. Kondisi obesitas meningkatkan jaringan adiposa pada tubuh dimana peningkatan jaringan adiposa merupakan faktor risiko utama diabetes dan diperburuk dengan kebugaran fisik yang buruk. Aktivitas fisik membantu mengontrol berat badan dan menurunkan glukosa darah. Selain itu, faktor diet yang tidak sehat dengan mengkonsumsi makanan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan resiko pasien untuk menderita intoleransi glukosa dan diabetes melitus tipe 2 (4).

Sejauh ini belum ada obat yang dapat menyembuhkan diabetes, namun penyakit ini dapat dikendalikan dengan terapi farmakologis dan insulin yang mungkin diperlukan untuk menjaga kadar glukosa darah tetap normal dan mencegah berkembangnya masalah kesehatan terkait diabetes. Pengelolaan penyakit ini juga dapat dibantu dengan pola makan sehat dan latihan fisik (7). Untuk menentukan terapi yang tepat, jenis diabetes yang terlibat memainkan peran kunci. Secara umum terdapat empat jenis diabetes, yaitu (7):

1. Diabetes Mellitus Tipe 1 (T1DM), disebabkan oleh kurangnya insulin karena kerusakan sel β pancreas yang merupakan satu-satunya sel tubuh penghasil insulin dan autoimun. Sel β pancreas menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam

tubuh. Bila kerusakan sel β pankreas mencapai 80-90% maka gejala diabetes melitus mulai muncul.

2. Diabetes melitus tipe 2 (T2DM), disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin sel secara progresif yang sering dilatarbelakangi oleh resistensi insulin. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit kronis, degeneratif, dan tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol, serta dianggap sebagai salah satu penyakit kronis dengan dampak terbesar pada kualitas hidup penduduk dunia.
3. Diabetes melitus gestasional (GDM), diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak terlihat jelas sebelum masa kehamilan(8). Diabetes melitus gestasional biasa terjadi pada usia 24 minggu kehamilan. Seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, resistensi insulin yang meningkat akan menciptakan kebutuhan insulin yang lebih banyak, jika resistensi menjadi dominan akan menyebabkan kondisi hiperglikemik pada wanita hamil (3). Ibu yang menderita diabetes melitus gestasional berisiko tinggi mengalami penambahan berat badan berlebih, terjadinya preklamsia, eklamsia, bedah sesar, dan komplikasi kardiovaskuler hingga kematian ibu. Setelah persalinan terjadi, penderita berisiko berlanjut terkena diabetes tipe 2 sedangkan bayi yang lahir dari ibu yang mengalami diabetes gestasional berisiko tinggi untuk terkena hipoglikemia, polistemia, obesitas, hiperbilirubinemia, gangguan pernafasan, dan DM tipe 2.
4. Jenis-jenis diabetes tertentu yang disebabkan oleh penyebab lain, misalnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes yang timbul pada usia muda (MODY)), penyakit pada pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik dan pankreatitis), dan diabetes yang diakibatkan oleh obat atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ tubuh).

Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum, mencakup lebih dari 90% dari seluruh diabetes di seluruh dunia. Diabetes Melitus Tipe 2 tidak bergantung pada insulin karena terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya tetapi produksi insulin masih dalam batas normal sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin (9). DM tipe 2 sering terjadi pada orang dewasa dengan usia diatas 40 tahun yang ditandai dengan resistensi insulin, yang secara progresif dapat memburuk menjadi resistensi absolut (7).

Pilihan pengobatan untuk hiperglikemia bervariasi tergantung pada patologi dan kondisi awal pasien. Individu yang didiagnosis dengan diabetes melitus tipe 1 akan membutuhkan insulin dengan segera sedangkan pada diabetes melitus tipe 2, pilihan agen hipoglikemik oral, insulin, dan rejimen bersifat kompleks yang bergantung pada beberapa pertimbangan seperti kontraindikasi spesifik, interaksi obat, rejimen dosis, biaya, profil efek samping, dan efektivitas obat (3). Obat antidiabetes oral di bagi menjadi beberapa golongan berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu:

1. Sekretagog insulin (Pemacu Sekresi Insulin)
Obat ini bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari pankreas dengan mengikat reseptor sulfonilurea pada sel β pankreas. Efek samping yang umum dari sekretagog insulin termasuk gejala kadar gula darah rendah seperti pusing, berkeringat, kebingungan dan gugup. Obat golongan ini juga dapat menimbulkan efek samping, seperti rasa lapar, penambahan berat badan, sakit perut, dan urin berwarna gelap (10).
2. Peningkat Sensitivitas Terhadap Insulin (Insulin Sensitizers)
Obat ini bekerja dengan meningkatkan respon tubuh terhadap insulin alami, menurunkan penyerapan glukosa dari usus dan mengurangi jumlah glukosa yang diproduksi oleh hati. Obat golongan ini mengurangi keluaran glukosa hati dengan menurunkan glukoneogenesis dan merangsang glikolisis. Obat golongan ini meningkatkan sinyal insulin dengan meningkatkan aktivitas reseptor insulin. Berbeda dengan sekretagog insulin, Insulin sensitizer tidak mempengaruhi sekresi insulin secara langsung dan tidak menyebabkan hipoglikemia atau menyebabkan penambahan berat badan. Obat golongan ini memiliki efek samping berupa gangguan pencernaan, termasuk diare, kram, mual, muntah, dan peningkatan perut kembung (10).
3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus. Penghambat Alfa Glukosidase tidak digunakan pada keadaan gangguan fungsi hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa penumpukan gas dalam usus. Efek samping dapat dikurangi dengan pemberian dosis kecil pada awal terapi (4).

4. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4

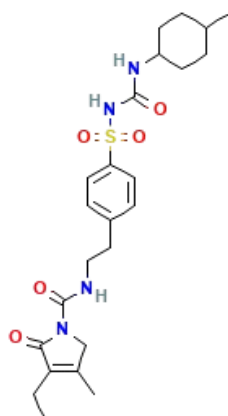
Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Hal ini akan mempertahankan kadar GLP-1 dan *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah. Kondisi ini dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon (4).

5. Penghambat enzim Sodium Glucose Co-Transporter 2

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat ini mempunyai dapat menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Obat ini juga dapat mencetuskan ketoasidosis (4).

Meskipun terdapat banyak obat diabetes, monoterapi obat kurang efektif dalam memberikan pengelolaan kadar glukosa darah yang memuaskan, karena itu dilakukan terapi kombinasi dengan obat yang bekerja dengan mekanisme kerja yang berbeda. Namun, terapi kombinasi obat ini dapat menimbulkan beberapa efek samping, toksisitas, dan interaksi obat-obat yang tidak diinginkan (7). Selain terapi menggunakan antidiabetes oral penderita diabetes melitus juga harus menerapkan perilaku hidup sehat. Perilaku hidup sehat bagi pasien diabetes, yaitu mengikuti pola makan sehat, meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur, menghentikan kebiasaan merokok, menggunakan obat diabetes melitus dan obat lainnya pada keadaan khusus secara aman dan teratur, melakukan pemantauan glukosa darah mandiri untuk menilai keberhasilan pengobatan, dan mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada (4).

Salah satu pilihan antidiabetes yang sering digunakan dan dapat menurunkan kadar glukosa darah yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dalam pengobatan diabetes tipe 2 adalah glimepirid. Glimepirid pertama kali diperkenalkan ke dalam praktik klinis di Swedia. Badan Pengawas Makanan dan Obat Amerika Serikat (FDA) menyetujui glimepirid pada tahun 1995 untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 sebagai monoterapi dan juga dikombinasikan dengan antidiabetik golongan lainnya seperti akarbosa, metformin, dan pioglitazone atau dikombinasikan dengan insulin (11). Glimepirid memperkuat respons jaringan perifer terhadap insulin seperti sulfonilurea lainnya (7).



Gambar 1. Struktur Kimia Glimepirid(12)

Glimepiride adalah agen sulfonilurea yang mengurangi konsentrasi glukosa darah ke tingkat yang memuaskan dengan dosis sekali sehari, memiliki onset yang cepat, dan durasi kerja yang lama, serta risiko yang rendah untuk menginduksi hipoglikemia. Sulfonilurea adalah obat antidiabetes yang bekerja dengan menstimulasi insulin dari sel beta pankreas. Di samping itu, sulfonilurea juga dapat meningkatkan kepekaan reseptor terhadap insulin di hati dan di perifer. Sulfonilurea dibagi menjadi beberapa kelompok, seperti generasi pertama (karbutamid, tolbutamid, asetoheksamid, tolazomid, dan klorpropamid), generasi kedua (misalnya glibenklamid, glipizid, glibornurid, dan gliklazid) dan generasi ketiga (glimepirid). ketiga generasi ini memiliki perbedaan efektivitas dalam pengobatan dan kemampuan untuk dimetabolisme oleh tubuh. sulfonilurea generasi kedua dan generasi ketiga lebih sering digunakan dibandingkan generasi pertama karena dianggap memiliki potensi yang lebih besar dan profil keamanan yang lebih baik. Pengobatan dengan sulfonilurea dapat menyebabkan kenaikan berat badan. Efek ini sangat berpengaruh terutama dalam penyakit kronis seperti diabetes melitus dimana kontrol berat badan mungkin merupakan target utama pengobatan (13). Namun, sifat unik dari glimepiride dapat memberikan keuntungan dibandingkan dengan secretagogue insulin lain yang tersedia saat ini. Glimepiride umumnya dapat ditoleransi dengan baik, dan keamanannya telah ditinjau dalam berbagai studi klinis. Data dari uji klinis ini menunjukkan bahwa kejadian efek samping yang terkait dengan glimepiride secara umum lebih rendah dibandingkan dengan obat-obat lain (14).

Glimepirid tersedia dalam beberapa kekuatan, yaitu 1 mg, 2 mg, dan 4 mg. Glimepirid mengurangi kadar glukosa darah dan meningkatkan kadar insulin dalam darah dengan mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan pembuangan glukosa hati. Hipoglikemia setelah berolahraga sering terjadi ketika mengonsumsi glimepiride pada beberapa pasien. Hal ini dikaitkan dengan penurunan kadar insulin yang lebih besar daripada sulfonilurea generasi sebelumnya, meskipun terjadi penurunan glukosa darah yang serupa, tidak seperti sulfonilurea lainnya, glimepiride tidak mengganggu prekondisi iskemik jantung. Prekondisi iskemik adalah fenomena adaptif yang terjadi sebagai respons terhadap kejadian iskemik dan menunda perkembangan infark pada iskemik berikutnya, yang dapat membantu membatasi kerusakan jaringan. Dengan demikian, penggunaan glimepiride mungkin lebih aman dibandingkan dengan SU lainnya pada pasien jantung karena kurangnya efek merugikan pada prekondisi jantung (14).

Pemerian glimepirid berupa serbuk putih sampai hampir putih. Larut dalam dimetilformamida, sukar larut dalam metanol, agak sukar larut dalam metilen klorida, dan praktis tidak larut dalam air. Glimepirid memiliki BM 490,62, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat. Glimepirid memiliki dua bentuk polimorf, yaitu bentuk I dan II. Dimana, bentuk II lebih mudah larut daripada glimepirid bentuk I. Selain itu, profil disolusi tablet yang mengandung eksipien yang sama dari obat yang terdaftar dalam referensi menunjukkan bahwa glimepirid bentuk II melepaskan 2 kali lipat jumlah obat dari bentuk I pada waktu pengambilan sampel yang sama.

Glimepirid tergolong dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas II yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah. Obat ini bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari pankreas dengan berikatan dengan reseptor sulfonilurea (SUR) saluran kalium sensitif ATP pada sel β pankreas. Efek samping yang umum terjadi termasuk tanda-tanda kadar gula darah rendah seperti pusing, berkeringat, kebingungan dan gugup. Glimepirid dapat menurunkan kadar gula darah dengan baik dalam dosis yang kecil dan jika digunakan dalam dosis besar dapat mengakibatkan hipoglikemia (14). Cara untuk mencegah hipoglikemia karena dosis yang berlebihan adalah dengan memulai terapi sulfonilurea dengan dosis rendah. Dosis dapat ditingkatkan dengan interval 2-4 minggu sampai target glikemik tercapai dan dibantu dengan pemantauan glukosa darah secara mandiri oleh pasien. Efek samping ini lebih sering terjadi pada orang tua, sehingga penggunaannya pada lansia dapat dibatasi. Oleh karena itu, usia lanjut, gangguan ginjal dan penyakit hati adalah kondisi di mana sulfonilurea tidak boleh digunakan sebagai terapi lini pertama, tetapi tetap dapat digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga pada diabetes melitus tipe 2 (13).

Dalam penggunaannya sebagai monoterapi DM tipe 2, studi menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara monoterapi metformin (lini pertama DM tipe 2)

dengan glimepirid dalam hal perubahan HbA1c atau glukosa darah puasa. Namun, glimepirid secara signifikan lebih efektif dibandingkan metformin dalam mengurangi glukosa darah postprandial. Sebagai terapi kombinasi glimepiride adalah satu-satunya sulfonylurea yang saat ini disetujui oleh FDA untuk terapi kombinasi dengan insulin. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kombinasi insulin dan glimepiride menghasilkan penurunan kebutuhan insulin dan kontrol glikemik yang baik(14).

Efek utama glimepirid adalah peningkatan konsentrasi insulin plasma. Peningkatan kadar insulin plasma terjadi karena ada stimulasi sekresi insulin oleh sel β pankreas dan ada penurunan pembersihan insulin oleh hati. Glimepirid bekerja dengan mengikat reseptor spesifik untuk sulfonylurea pada sel β -pankreas, menghalangi masuknya kalium (K^+) melalui saluran yang bergantung pada ATP: aliran K^+ di dalam sel β menjadi nol, membran sel menjadi terdepolarisasi, sehingga menghilangkan layar elektrik yang mencegah difusi kalsium ke dalam sitosol. Peningkatan aliran kalsium ke dalam sel β menyebabkan kontraksi filamen aktomiosin yang bertanggung jawab atas eksositosis insulin, yang karenanya segera disekresikan dalam jumlah besar (13). Aktivitas penurunan glukosa dan kadar insulin maksimal dicapai dalam waktu 2-3 jam setelah asupan glimepirid, dan efek ini dapat bertahan sampai 24 jam (15). Suatu studi klinis menunjukkan konsentrasi puncak 2 jam setelah pemberian glimepirid dosis 1, 4, dan 8 mg menyebabkan penurunan nilai tengah glukosa plasma puasa secara berturut-turut sebanyak 43, 70, dan 74 mg/dL (14). Glimepirid diserap sepenuhnya setelah pemberian oral dalam waktu 1 jam dan berikatan dengan protein plasma 99,4% dengan volume distribusi 8,8 L. glimepirid diekskresikan melalui ginjal. Sebanyak 60% metabolit diekskresikan dalam urin dan sisanya dalam tinja.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Glimepirid merupakan zat aktif farmasi dengan pemerian serbuk putih sampai hampir putih. Kelarutannya larut dalam dimetilformamida, sukar larut dalam metanol, agak sukar larut dalam metilen klorida, dan praktis tidak larut dalam air. Glimepirid memiliki BM 490,62, mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dihitung terhadap zat anhidrat. Glimepirid memiliki dua bentuk polimorf, yaitu bentuk I dan II, sepenuhnya diserap dalam waktu 1 jam setelah pemberian oral dan berikatan dengan protein plasma 99,4%
2. Glimepirid menurunkan kadar gula darah dengan berikatan dengan reseptor sulfonylurea (SUR) saluran kalium sensitif ATP pada sel β pankreas. Sehingga meningkatkan aliran kalsium ke dalam sel β dan menyebabkan sekresi insulin dalam jumlah besar.
3. Glimepirid menurunkan kadar gula darah dengan baik pada dosis rendah maksimal 8 mg sehari, memiliki onset kerja yang cepat, durasi kerja panjang, serta efek samping hipoglikemia yang relatif rendah.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si., dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm. yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dengan penuh kesabaran. Serta, kepada seluruh staff akademik prodi farmasi dan staff akademik fakultas MIPA Universitas Islam Bandung.

Daftar Pustaka

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]. Vol. 10. 2021. Available from: www.diabetesatlas.org
- [2] American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024 Jan 1;47(1):1–180.
- [3] Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. Handb Clin Neurol. 2014;126:211–22.
- [4] Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. PEDOMAN PENGELOLAAN DAN

- PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA 2021. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, editor. PB. PERKENI; 2021.
- [5] Muhammad Sultan Ramadhan, Uci Ary Lantika. Kajian Sediaan Orally Dissolving Film (ODF). *Jurnal Riset Farmasi*. 2022;89–96.
 - [6] Dyah Ayu Nurismawati, Sani Ega Priani. Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral. *Jurnal Riset Farmasi*. 2021 Dec 31;1(2):114–23.
 - [7] Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.
 - [8] Apriliyani BK, Sani Ega Priani, Aulia Fikri Hidayat. Rancangan Pengembangan Sediaan Nanospraygel in situ Mengandung Minyak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) untuk Pengobatan Kandidiasis Oral. *Jurnal Riset Farmasi*. 2021 Oct 25;1(1):64–72.
 - [9] Lisiswanti R, Putra Haryanto F. Allicin pada Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*. 2017;6(2):31–6.
 - [10] Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. Vol. 131, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier; 2020.
 - [11] Matsuda R, Li Z, Zheng X, Hage DS. Analysis of multi-site drug-protein interactions by high-performanceaffinity chromatography: Binding by glimepiride to normal orglycated human serum albumin. *J Chromatogr A*. 2015;1408:133–44.
 - [12] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3476, Glimepiride. 2024 Mar 15;
 - [13] Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*. 2015 Aug 1;11(4):840–8.
 - [14] Basit A, Riaz M, Fawwad A. Glimepiride: Evidence-based facts, trends, and observations. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8(1):463–72.
 - [15] Sartika L, Rahardiantini I. Pengaruh Glimepirid terhadap Penurunan Glukosa Darah pada Mencit Diabetes-Disfungsi Ginjal. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 2022 Sep 30;8(2):104–9.