

## MEKANISME KERJA OBAT ANTI DIABETES GOLONGAN BIGUANID DAN SULFONILUREA TINJAUAN KIMIA MEDISINAL

Saeful Amin<sup>1</sup>, Eka Saraswati<sup>2</sup>, Dinda Ayu Dara Ilhami<sup>3\*</sup>, Prayoga Muliadi<sup>4</sup>, Yuniar Dwi Anggraeni<sup>5</sup>, Andika Pratama<sup>6</sup>

<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada  
dndaa19@gmail.com

### Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu penyakit metabolik yang paling umum, ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin yang menyebabkan hiperglikemia kronis. Penanganan farmakologis umumnya dilakukan melalui pemberian obat hipoglikemik oral, di antaranya yang paling sering digunakan adalah golongan biguanid dan sulfonilurea. Dalam perspektif kimia medisinal, biguanid seperti metformin bekerja terutama dengan menghambat glukoneogenesis di hati dan meningkatkan ambilan glukosa oleh jaringan perifer tanpa menstimulasi sekresi insulin. Mekanisme ini melibatkan aktivasi jalur AMP-activated protein kinase (AMPK). Tinjauan ini juga membahas struktur molekul kedua kelas obat, keterkaitan antara struktur kimia dan aktivitas biologisnya (SAR), serta profil farmakokinetik dan potensi efek samping. Tujuan literatur memberikan pemahaman mendalam terhadap aspek kimia dan mekanisme kerja obat ini penting untuk pengembangan terapi yang lebih selektif dan minim efek samping bagi pasien diabetes. Hasil kedua golongan obat ini sama-sama efektif dalam penanganan DM2, tetapi pemilihan terapi harus dilakukan dengan mempertimbangkan mekanisme, potensi efek samping, serta kondisi pasien secara individu untuk memberikan penanganan terbaik dan meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes.

**Kata kunci :** Hiperglikemia, insulin, AMPK, antidiabetes, HKSA

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common metabolic diseases, characterized by insulin resistance and impaired insulin secretion that causes chronic hyperglycemia. Pharmacological treatment is generally done by administering oral hypoglycemic drugs, among which the most commonly used are the biguanide and sulfonylurea classes. From a medicinal chemistry perspective, biguanides such as metformin work mainly by inhibiting gluconeogenesis in the liver and increasing glucose uptake by peripheral tissues without stimulating insulin secretion. This mechanism involves the activation of the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway. This review also discusses the molecular structure of both classes of drugs, the relationship between chemical structure and biological activity (SAR), as well as pharmacokinetic profiles and potential side effects. The purpose of the literature is to provide an in-depth understanding of the chemical aspects and mechanisms of action of these drugs, which are important for the development of more selective and minimal side effect therapies for diabetes patients. The results of both classes of drugs are equally effective in treating T2DM, but the selection of therapy must be made by considering the mechanism, potential side effects, and individual patient conditions to provide the best treatment and improve the quality of life of diabetes patients.

**Keywords :**Hyperglycemia, insulin, AMPK, antidiabetic, QSAR

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

□Corresponding author **Eka Saraswati**

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners 2025

Address : Jl. Letjen Mashudi No. 20, Cibeureum Tasikmalaya

Email : dndaa19@gmail.com

Phone : 085867206241

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan kelainan metabolik multifaktorial yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah secara kronis akibat kombinasi resistensi insulin di jaringan perifer serta disfungsi sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Kondisi ini menggambarkan disfungsi progresif sistem metabolisme tubuh dalam menjaga keseimbangan glukosa dan saat ini menjadi penyumbang utama beban penyakit global, baik dari segi mortalitas maupun morbiditas (Amin & Putri, 2025).

Secara patofisiologi, keadaan ini melibatkan glukotoksitas, lipotoksitas, dan resistensi insulin yang semakin memperparah kerusakan fungsi endotel serta memicu peningkatan agregasi trombosit (Amin S., 2025).

Berdasarkan data internasional, lebih dari 537 juta orang di dunia hidup dengan diabetes, dan angka ini diperkirakan akan terus bertambah signifikan dalam beberapa dekade mendatang (IDF Diabetes Atlas, 2021).

Faktor-faktor seperti kelebihan berat badan, gaya hidup sedentari, konsumsi makanan tinggi gula dan karbohidrat olahan, serta predisposisi genetik berperan besar dalam peningkatan insidensi DMT2. Selain mengganggu keseimbangan metabolisme, penyakit ini juga meningkatkan risiko komplikasi serius, baik mikrovaskular (nefropati, retinopati, dan neuropati) maupun makrovaskular (penyakit jantung dan stroke), sehingga menimbulkan beban signifikan terhadap sistem pelayanan kesehatan (Barzilai et al., 2022).

Manajemen DMT2 berfokus pada pengendalian glikemia, pencegahan komplikasi, dan memperlambat progresivitas penyakit. Terapi farmakologis, terutama dalam bentuk agen oral, memegang peranan penting dalam tatalaksana jangka panjang. Dua golongan obat yang telah digunakan secara luas selama beberapa dekade adalah biguanid dan sulfonilurea. Meskipun agen-agen baru seperti inhibitor DPP-4, agonis GLP-1, dan inhibitor SGLT2 telah berkembang, biguanid (khususnya metformin) dan sulfonilurea tetap menjadi fondasi pengobatan karena efektivitasnya yang tinggi, harga yang terjangkau, serta bukti klinis yang mapan (Inzucchi et al., 2020).

Metformin, satu-satunya biguanid yang digunakan secara klinis saat ini, menurunkan glukosa darah dengan menghambat produksi glukosa di hati, meningkatkan sensitivitas insulin, dan memperkuat ambilan glukosa oleh jaringan perifer. Dari perspektif kimia medisinal, metformin bekerja melalui aktivasi enzim AMP-activated protein kinase (AMPK), yang berfungsi sebagai regulator metabolisme energi seluler. Aktivasi ini dipicu oleh peningkatan rasio AMP terhadap ATP akibat hambatan terhadap kompleks I dalam rantai transpor elektron mitokondria. Proses ini kemudian menghambat

ekspresi gen yang berperan dalam sintesis glukosa dan lipid (Rena et al., 2020; Pernicova & Kordonits, 2014).

Selain itu, metformin memiliki farmakokinetik khas—diserap di usus halus, tidak dimetabolisme di hati, dan diekskresikan secara utuh melalui urin. Efektivitas dan bioavailabilitasnya juga dipengaruhi oleh keberadaan transporter organik seperti OCT1 dan OCT2 (Gong et al., 2022).

Sebaliknya, sulfonilurea seperti glibenklamid, gliklazid, dan glimepirid menurunkan kadar gula darah dengan meningkatkan sekresi insulin endogen. Mekanismenya melibatkan ikatan dengan reseptor SUR1 pada saluran K<sup>+</sup>ATP di membran sel beta, menyebabkan penutupan saluran, depolarisasi membran, pembukaan saluran kalsium tegangan-tergantung, dan akhirnya pelepasan insulin dari granula sekretorik (Proks & Ashcroft, 2020).

Beberapa turunan sulfonilurea juga diduga memiliki efek tambahan pada regulasi ekspresi gen metabolik melalui aktivasi PPAR $\gamma$ , meskipun mekanisme ini masih memerlukan validasi lebih lanjut (Gupta et al., 2021).

Dalam kajian kimia medisinal, hubungan antara struktur molekul dan aktivitas biologis (structure–activity relationship/SAR) pada kedua golongan ini menjadi fokus penting. Gugus biguanid pada metformin memungkinkan interaksi ionik yang kuat dengan target mitokondria, sedangkan pada sulfonilurea, variasi substituen pada cincin aromatik dan rantai samping menentukan afinitas terhadap reseptor SUR1, serta memengaruhi potensi, durasi kerja, dan efek samping. Pemahaman mendalam terhadap SAR membuka peluang untuk merancang molekul baru dengan selektivitas lebih tinggi, bioavailabilitas optimal, serta efek samping yang minimal. Dengan meningkatnya kebutuhan akan terapi antidiabetes yang lebih spesifik, efektif, dan aman, pemahaman terhadap mekanisme molekuler dan struktur kimia obat-obatan ini menjadi krusial. Pendekatan kimia medisinal berperan penting dalam membangun dasar ilmiah bagi pengembangan agen farmakologis generasi selanjutnya yang lebih responsif terhadap kebutuhan klinis pasien DMT2.

## METODE

Metode yang digunakan dalam kajian ini adalah studi pustaka (literature review) dengan pendekatan deskriptif dan kualitatif. Tujuan dari pendekatan ini adalah untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme kerja obat-obatan golongan biguanid (terutama metformin) dan sulfonilurea dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), dilihat dari perspektif kimia medisinal. Tahap pertama dalam penelitian ini melibatkan

pencarian literatur yang relevan melalui berbagai database ilmiah terkemuka, seperti PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan SpringerLink. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian antara lain "mechanism of action of metformin", "AMPK activation", "structure-activity relationship of sulfonylurea", "K<sub>ATP</sub> channels in diabetes treatment", dan "pharmacodynamics of biguanid drugs". Pencarian ini difokuskan pada artikel-artikel penelitian, tinjauan sistematis, dan review yang diterbitkan antara tahun 2019 hingga 2024. Kriteria seleksi artikel didasarkan pada relevansi topik dengan fokus pada mekanisme molekuler obat, kualitas penelitian, serta kemutakhiran data yang dibahas dalam artikel tersebut (American Diabetes Association, 2023; Rena et al., 2020; Gupta et al., 2021).

Setelah artikel-artikel yang relevan berhasil dikumpulkan, langkah selanjutnya adalah menganalisis data yang diperoleh. Analisis ini bertujuan untuk menggali lebih dalam mengenai mekanisme molekuler dari metformin dan sulfonilurea dalam pengobatan DMT2. Untuk metformin, fokus kajian adalah pada cara kerja obat ini dalam mengaktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK), yang memainkan peran penting dalam mengatur metabolisme sel, menurunkan produksi glukosa di hati, serta meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer (Rena et al., 2020). Penelitian ini juga mengeksplorasi bagaimana penghambatan kompleks I dalam rantai transport elektron mitokondria oleh metformin menyebabkan peningkatan rasio AMP/ATP, yang kemudian mengaktivasi AMPK dan menurunkan sintesis glukosa di hati (Pernicova & Korbonits, 2014).

Sementara itu, untuk golongan sulfonilurea, analisis difokuskan pada mekanisme kerja obat ini yang merangsang sekresi insulin dengan cara mengikat reseptor sulfonilurea 1 (SUR1) pada saluran K<sub>ATP</sub> yang terdapat pada membran sel beta pankreas. Pengikatan sulfonilurea pada SUR1 menyebabkan penutupan saluran K<sub>ATP</sub>, yang mengarah pada depolarisasi membran, pembukaan saluran kalsium, dan peningkatan sekresi insulin (Proks & Ashcroft, 2020). Penelitian ini juga membahas bagaimana struktur molekul kedua golongan obat ini dapat memengaruhi afinitas terhadap reseptor dan potensi efek samping, seperti hipoglikemia atau gangguan gastrointestinal pada pasien (Gupta et al., 2021).

Kajian ini juga mengeksplorasi hubungan struktur-aktivitas (SAR) dari metformin dan sulfonilurea untuk memahami bagaimana perubahan dalam struktur molekul dapat memengaruhi aktivitas biologis dan farmakokinetik obat. Sebagai contoh, pada metformin, gugus biguanid diharapkan dapat berinteraksi secara elektrostatik dengan kompleks I mitokondria, sementara pada sulfonilurea, perubahan pada cincin fenil dan rantai samping

terminal dapat memengaruhi selektivitas terhadap SUR1 serta durasi kerja obat tersebut (Gupta et al., 2021; Rena et al., 2020).

Setelah menganalisis data tersebut, hasil penelitian disintesis untuk memberikan pemahaman lebih lanjut mengenai potensi pengembangan terapi yang lebih efektif dan aman dalam pengobatan DMT2. Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar bagi pengembangan obat antidiabetes yang lebih terfokus dan memiliki profil efek samping yang lebih rendah, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes.

Dengan pendekatan ini, penelitian ini tidak hanya memberikan gambaran yang mendalam tentang mekanisme kerja obat-obatan diabetes yang ada, tetapi juga membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut dalam pengembangan terapi diabetes yang lebih aman, efektif, dan lebih terfokus di masa depan (American Diabetes Association, 2023; Barzilai et al., 2022).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dua golongan utama obat antidiabetes yang paling umum digunakan, yakni biguanid (dengan metformin sebagai representasi utama) dan sulfonilurea (seperti glibenklamid, gliklazid, dan glimepirid), memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kedua golongan ini sama-sama efektif dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 (DMT2), namun perbedaan signifikan ditemukan pada jalur farmakologis yang digunakan, target molekuler yang dituju, serta potensi efek sampingnya. Pendekatan dari sisi kimia medisinal memungkinkan pemahaman yang lebih dalam terhadap hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis obat, serta membuka peluang untuk pengembangan terapi berbasis molekul yang lebih optimal. Metformin, satu-satunya obat dalam golongan biguanid yang masih digunakan secara luas, bekerja melalui mekanisme non-pankreatik dengan cara meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin serta menekan produksi glukosa oleh hati (gluconeogenesis hepatic). Jalur utama kerja metformin melibatkan aktivasi enzim AMP-activated protein kinase (AMPK), yang berperan penting dalam pengaturan keseimbangan energi sel. Aktivasi AMPK oleh metformin tidak terjadi secara langsung, melainkan melalui hambatan terhadap kompleks I rantai transpor elektron mitokondria. Hambatan ini menurunkan produksi ATP dan meningkatkan rasio AMP terhadap ATP di dalam sel, sehingga memicu aktivasi AMPK baik melalui mekanisme alosterik maupun fosforilasi oleh enzim upstream LKB1 (Rena et al., 2020; Gong et al., 2022).

Aktivasi AMPK selanjutnya menekan ekspresi gen seperti PEPCK dan G6Pase yang terlibat dalam glukoneogenesis, serta

meningkatkan oksidasi asam lemak dan pengambilan glukosa oleh otot, yang secara keseluruhan berkontribusi pada penurunan kadar glukosa dalam darah tanpa meningkatkan sekresi insulin. Dari aspek kimia medisinal, struktur metformin yang terdiri dari dua gugus biguanid menjadikannya senyawa yang sangat polar dan bermuatan positif dalam kondisi fisiologis. Karakteristik ini menyebabkan metformin tidak mampu melewati membran sel secara difusi pasif, sehingga memerlukan transporter khusus, yaitu organic cation transporter (OCT), dengan OCT1 sebagai transporter utama di hati. Kajian hubungan struktur dan aktivitas (SAR) mengindikasikan bahwa perubahan struktur molekul metformin dapat memengaruhi afinitasnya terhadap transporter tersebut dan kemampuannya dalam menghambat kompleks I mitokondria. Sifat ini menjadikan metformin secara selektif menargetkan hati, organ sentral dalam pengaturan produksi glukosa endogen (Gong et al., 2022).

Berbeda dengan metformin, golongan sulfonilurea bekerja secara langsung pada sel beta pankreas untuk merangsang sekresi insulin. Mekanismenya dimulai dengan pengikatan obat pada reseptor sulfonilurea 1 (SUR1), yang merupakan bagian dari saluran kalium sensitif terhadap ATP (KATP). Ikatan ini menyebabkan saluran KATP tertutup, yang memicu depolarisasi membran sel beta. Proses ini membuka saluran kalsium bergantung tegangan, meningkatkan masuknya ion kalsium ke dalam sel, dan mendorong pelepasan insulin melalui eksositosis vesikel (Proks & Ashcroft, 2020).

Secara struktural, senyawa sulfonilurea memiliki inti urea yang berikatan dengan gugus sulfonil (SO<sub>2</sub>) serta rantai aromatik atau alifatik yang bervariasi. Modifikasi pada rantai samping dan gugus aromatik sangat memengaruhi afinitas obat terhadap SUR1 serta parameter farmakokinetik seperti lama kerja, waktu onset, dan distribusi jaringan. Misalnya, glimepirid yang termasuk generasi ketiga menunjukkan afinitas tinggi terhadap SUR1, memiliki durasi kerja yang panjang, serta relatif lebih aman terhadap risiko hipoglikemia dibandingkan sulfonilurea generasi awal seperti tolbutamid. Kajian SAR menunjukkan bahwa gugus terminal pada rantai samping memainkan peran penting dalam aktivitas agonis terhadap SUR1, sehingga menjadi sasaran utama dalam desain molekul sulfonilurea generasi baru (Gupta et al., 2021).

Secara klinis, metformin dan sulfonilurea sama-sama mampu menurunkan kadar HbA<sub>1c</sub> sebesar 1–1,5%. Namun, efek samping yang ditimbulkan berbeda. Metformin umumnya ditoleransi dengan baik, meskipun dapat menyebabkan gangguan saluran cerna seperti mual dan diare. Pada pasien dengan fungsi ginjal terganggu, metformin dapat terakumulasi dan menimbulkan risiko asidosis laktat, meskipun

jarang terjadi. Oleh karena itu, penting untuk memantau fungsi ginjal sebelum dan selama terapi (American Diabetes Association, 2023).

Sebaliknya, sulfonilurea cenderung memiliki risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, terutama pada pasien lanjut usia, mereka yang mengonsumsi obat dalam dosis besar, atau pasien dengan asupan makanan yang tidak teratur. Karena itu, penggunaannya memerlukan pemantauan glukosa darah yang ketat dan edukasi pasien terkait tanda-tanda hipoglikemia (Barzilai et al., 2022).

Terapi kombinasi yang memadukan metformin dan sulfonilurea sering digunakan jika kontrol glikemik belum optimal dengan monoterapi metformin. Pemahaman menyeluruh mengenai mekanisme kerja keduanya memungkinkan penggunaan kombinasi yang lebih rasional, dengan mempertimbangkan efikasi dan efek samping. Di sisi lain, pendekatan kimia medisinal mendorong pengembangan senyawa baru yang mampu menggabungkan aktivitas insulin-sensitizing dan insulin-secreting, dengan profil keamanan yang lebih baik seperti penurunan risiko hipoglikemia dan gangguan gastrointestinal.

#### 1. Mekanisme Kerja Biguanid (Metformin)

Metformin, sebagai anggota utama dari golongan biguanid, merupakan obat lini pertama dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2. Obat ini bekerja dengan menurunkan produksi glukosa di hati melalui aktivasi enzim AMP-activated protein kinase (AMPK), yang menghambat proses glukoneogenesis dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer seperti otot rangka. Aktivasi AMPK juga memperbaiki pengambilan glukosa oleh sel dan meningkatkan penggunaan energi secara efisien (ADA, 2024; Zhou et al., 2021).

Selain itu, metformin mengurangi penyerapan glukosa di usus dan tidak menyebabkan peningkatan sekresi insulin, sehingga risiko hipoglikemia relatif rendah. Metformin juga memiliki efek penstabil berat badan atau bahkan sedikit menurunkannya, yang menguntungkan bagi pasien dengan obesitas (Pan et al., 2021).

Secara kimia medisinal, struktur metformin yang bersifat hidrofilik menjadikannya tidak mengalami metabolisme hati dan diekskresikan utuh melalui ginjal. Pengangkutan metformin ke dalam sel hati sangat bergantung pada transporter seperti OCT1 (organic cation transporter 1), yang mempengaruhi efektivitas farmakologisnya (Sun et al., 2022).

#### 2. Mekanisme Kerja Sulfonilurea

Obat golongan sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas. Mekanisme utamanya adalah pengikatan pada reseptor SUR1 yang merupakan bagian dari saluran K<sub>ATP</sub>. Hal ini



menyebabkan penutupan saluran kalium, depolarisasi membran sel, dan akhirnya pembukaan saluran kalsium, yang memicu sekresi insulin (Tang et al., 2020).

Generasi kedua sulfonilurea seperti gliklazid dan glimepirid lebih selektif terhadap sel  $\beta$  dan memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan generasi pertama. Selain itu, durasi aksi yang lebih panjang memungkinkan pengaturan glikemik yang lebih stabil dengan dosis yang lebih rendah (He et al., 2022).

Struktur kimia sulfonilurea mengandung gugus sulfonil dan urea yang esensial untuk aktivitas biologisnya. Variasi struktur pada gugus substituen memengaruhi afinitas dan durasi kerja masing-masing obat. Misalnya, glimepirid memiliki waktu paruh lebih panjang dan efek pelepasan insulin yang lebih fisiologis (Li et al., 2021).

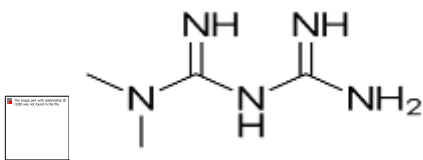
3. Perbandingan Mekanisme dan Aplikasi Klinis

Perbedaan cara kerja antara biguanid dan sulfonilurea menjadikan kombinasi keduanya efektif dalam pengelolaan diabetes tipe 2. Metformin bekerja dengan menghambat produksi glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin, sementara sulfonilurea meningkatkan pelepasan insulin endogen. Kombinasi ini umum digunakan ketika kontrol glikemik dengan satu agen tidak memadai (ADA, 2024).

Namun, penting untuk mempertimbangkan efek samping masing-masing. Sulfonilurea lebih berisiko menimbulkan hipoglikemia, terutama pada pasien lansia atau dengan pola makan tidak teratur. Metformin, meskipun lebih aman dari segi hipoglikemia, harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Wang et al., 2023).

Kajian Struktur Kimia Biguanid (Metformin)

Metformin, sebagai agen antidiabetes dari golongan biguanid, memiliki struktur kimia sederhana namun sangat aktif secara biologis. Rumus molekulnya adalah  $C_4H_{11}N_5$ , dan terdiri atas dua gugus guanidin yang saling terhubung. Gugus ini membentuk struktur polar dan sangat hidrofilik, yang menjelaskan mengapa metformin tidak terikat secara signifikan dengan protein plasma dan diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin. Secara struktural, metformin tidak mengalami metabolisme di hati. Gugus guanidin berkontribusi pada kemampuannya mengaktivasi enzim AMPK (AMP-activated protein kinase) di hati, yang merupakan target utama dari efek antihiperglikemik metformin. Aktivasi AMPK menurunkan glukoneogenesis dan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer (Sun et al., 2022; Wang et al., 2023).



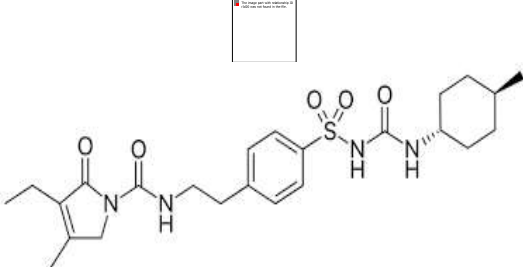
Gambar 1. Struktur kimia metformin

SAR Metformin:

- Gugus biguanid diperlukan untuk penghambatan glukoneogenesis.
- Sifat polar memfasilitasi ekskresi ginjal dan menghindari metabolisme hati.
- Absorpsi metformin bergantung pada transporter OCT1 di hati.

Kajian Struktur Kimia Sulfonilurea (Glimepirid)

Glimepirid merupakan sulfonilurea generasi kedua dengan rumus molekul  $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ . Struktur intinya terdiri atas tiga komponen utama: gugus sulfonil, gugus urea, dan substituen aromatik. Gugus sulfonilurea sangat penting karena terlibat langsung dalam interaksi dengan reseptor SUR1 pada kanal K\_ATP sel  $\beta$  pankreas. Struktur glimepirid memungkinkan pengikatan yang kuat dan selektif pada reseptor K\_ATP, yang menyebabkan penutupan kanal kalium, depolarisasi membran, dan pelepasan insulin. Substituen aril dan alkil pada strukturnya memengaruhi kekuatan pengikatan dan waktu paruh obat. Cincin piperidin dan fenil meningkatkan kelarutan lipid, sehingga memperpanjang waktu kerja obat (He et al., 2022; Li et al., 2021).



Gambar 2. Struktur kimia glimepirid

SAR Glimepirid:

- Gugus sulfonilurea diperlukan untuk pengikatan reseptor SUR1.
- Substitusi pada cincin aromatik memodifikasi potensi dan selektivitas.
- Struktur lebih kompleks dari generasi pertama memberikan afinitas yang lebih baik dan risiko hipoglikemia yang lebih rendah.

Perbandingan Sifat Kimia dan Implikasinya

Parameter	Metformin	Glimepirid
Gugus Fungsional Utama	Biguanid	Sulfonilurea + Cincin Aromatik
Kelarutan	Tinggi (hidrofilik)	Sedang (lipofilik)
Jalur Ekskresi	Ginjal, tidak dimetabolisme	Hati, mengalami metabolisme
Target Molekule	AMPK (hati, otot)	SUR1 pada kanal K_ATP (pankreas)

Efek Hipoglikemia	Rendah	Cukup tinggi, tergantung dosis
-------------------	--------	--------------------------------

SIMPULAN

Obat anti diabetes golongan biguanid, terutama metformin, dan sulfonilurea memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam menurunkan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Metformin bekerja dengan menghambat glukoneogenesis di hati dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan perifer tanpa merangsang sekresi insulin. Sementara itu, sulfonilurea menstimulasi pelepasan insulin melalui ikatan dengan reseptor SUR1 di sel beta pankreas, yang menyebabkan depolarisasi dan peningkatan sekresi insulin.

Pentingnya pemahaman mengenai struktur-aktivitas (SAR) pada kedua golongan obat ini membuka peluang untuk pengembangan obat yang lebih efektif dan aman, dengan profil efek samping yang lebih rendah. Efek samping yang umum terkait dengan penggunaan metformin termasuk asidosis laktat, sedangkan sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia, terutama pada pasien-pasien tertentu.

Kedua golongan obat ini sama-sama efektif dalam penanganan DMT2, tetapi pemilihan terapi harus dilakukan dengan mempertimbangkan mekanisme, potensi efek samping, serta kondisi pasien secara individu untuk memberikan penanganan terbaik dan meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

Amin, S., & Harahap, F. S. (2025). Antidiabetik dari tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) melalui pendekatan docking molekuler, 1(3), 1350–1355.

Amin, S., Rusdaita, F. C., & Prasetiawati, R. (2024). Bioinformatics Study : Molecular Docking of Cat Whiskers Flavonoid Compounds for the Development of Antidiabetic Candidates. 2(4), 331–341.

Abdullah, s. S., putra, p. P., antasionasti, i., rundengan, g., suoth, e. J., abdullah, r. P. I., & abdullah, f. (2021). Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksikologi pada pericarpium pala (*myristica fragrans*) secara artificial intelligence. *Chemistry progress*, 14(2), 81. <https://doi.org/10.35799/cp.14.2.2021.37112>

Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., & Bartke, A. (2022). Biologi penuaan dan regulasi metabolik yang sedang berkembang: Implikasi terhadap diabetes dan pengobatannya. *Endocrine Reviews*, 43(1), 1–28.

Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2020). Mekanisme kerja metformin. *Diabetologia*, 63(9), 1577–1585.

Proks, P., & Ashcroft, F. M. (2020). Farmakologi

saluran K\_ATP pada sel beta pankreas: Target terapeutik potensial untuk diabetes tipe 2. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(Supl. 1), 24–33.

Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., & Bilinski, K. (2021). Tinjauan sistematis mengenai sifat farmakologis sulfonilurea. *Pharmaceuticals*, 14(3), 262.

Gong, L., Goswami, S., Giacomini, K. M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2022). Jalur kerja metformin: Farmakokinetik dan farmakodinamik. *Pharmacogenetics and Genomics*, 32(4), 79–90.

Diani, Aryana, and Aman B. Pulungan. "Tata laksana metformin diabetes mellitus tipe 2 ." *Sari Pediatri* 11.6 (2019): 395-400.

Wulandari, Ainun, and Resi Sukma Melati. "Kesesuaian penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus di puskesmas x Palembang." *Borneo Journal of Pharmascientech* 5.2 (2021): 73-90.

Kurniawati, Tias, et al. "Evaluasi profil penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes melitus tipe 2 rawat jalan di salah satu Rumah Sakit Kabupaten Bogor." *Journal of Science, Technology and Entrepreneur* 3.1 (2021).

Maulidya, Nurul, and Dian Oktianti. "Pola Penggunaan Obat Antidiabetes di Puskesmas Grabag Magelang." *Journal of Holistics and Health Sciences* 3.1 (2021): 51-59.

Adiputra, Riyan. "Efek Samping Penggunaan Obat Anti Diabetes Jangka Panjang: Sebuah Meta Analisis." *Jurnal Kesehatan Tambusai* 4.3 (2023): 3951-3959.

Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2022). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(9), 569–585.

Polidori, D., & DeFronzo, R. A. (2020). Pharmacology of Sulfonylureas: Understanding the Mechanisms Beyond Insulin Secretion. *Diabetes Therapy*, 11(1), 105–120.