

## REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium

Diva Afiah Hanifa Irawan<sup>1</sup>, Mochamad Galuh Ryandha<sup>2</sup>, Salsabila Granadha Nibullah<sup>3</sup>, Welly Windari<sup>4</sup>, Zuyyinna Alya Abbas<sup>5</sup>, Nurma Dwi Rahmawati<sup>6</sup>, Munir Alinu Mulki<sup>7</sup>, Jekmal Malau<sup>8</sup>

<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup> Prodi Farmasi, Universitas Singaperbangsa Karawang

Email: [divaafiah17@gmail.com](mailto:divaafiah17@gmail.com)<sup>1</sup>, [galuhbrama8@gmail.com](mailto:galuhbrama8@gmail.com)<sup>2</sup>, [granadha1911@gmail.com](mailto:granadha1911@gmail.com)<sup>3</sup>, [wellywindari20@gmail.com](mailto:wellywindari20@gmail.com)<sup>4</sup>, [zuyyinna@gmail.com](mailto:zuyyinna@gmail.com)<sup>5</sup>, [nurmadwi23@gmail.com](mailto:nurmadwi23@gmail.com)<sup>6</sup>, [munir.alinu@fikes.unsika.ac.id](mailto:munir.alinu@fikes.unsika.ac.id)<sup>7</sup>, [jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id](mailto:jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id)<sup>8</sup>

### Abstrak

Kanal Ion merupakan protein pori pada membran sel yang bersifat selektif, salah satu ion yang dapat melewatinya adalah ion Kalium (K<sup>+</sup>). Kanal ion K<sup>+</sup> berperan sebagai kekuatan penstabil untuk repolarisasi dan mengatur restin potensial. Salah satu obat yang bekerja pada kanal ion K<sup>+</sup> adalah obat golongan sulfonilurea yaitu obat antidiabetes. Contoh obat golongan sulfonilurea adalah Glibenklamid yang mana ia bekerja dengan cara menstimulasi sekresi insulin melalui penutupan kanal kalium yang sensitif terhadap ATP di sel-sel beta pankreas. Pada artikel ini yang akan dibahas yaitu mekanisme molekuler dari obat Glibenklamid sebagai target aksi obat kanal ion kalium. Metode yang digunakan adalah metode studi literatur. Sebanyak enam belas jurnal telah dipilih melalui mesin pencari PubMed dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci seperti, Kanal ion, Kanal ion K<sup>+</sup>, Glibenklamid, Obat diabetes tipe-2, Mekanisme Diabetes Tipe-2, Mekanisme molekuler glibenklamid, Kanal kalium sebagai target aksi obat, Mekanisme kanal kalium sebagai target aksi obat, dan *Mechanism action of K<sup>+</sup> ion channel*. Obat Glibenklamid yang merupakan obat untuk penyakit Diabetes Mellitus bekerja pada kanal ion K<sup>+</sup> dimana mekanismenya dapat menurunkan kadar glukagon serum dan menutup kanal kalium di jaringan selain pankreas. Glibenklamid Akan menstimulasi sel  $\beta$  Pankreas dan merangsang sekresi insulin melalui eksositosis.

**Kata Kunci** : Kanal ion kalium, Diabetes Mellitus, Mekanisme Glibenklamid

### Abstract

Ion Channels are pore proteins on cell membranes that are selective, one of the ions that can pass through them is the Potassium (K<sup>+</sup>) ion. The K<sup>+</sup> ion channel acts as a stabilizing force for repolarization and regulates potential restin. One of the drugs that acts on the K<sup>+</sup> ion canal is a sulfonilurea group drug, which is an antidiabetic drug. An example of a sulfonilurea group drug is Glibenclamide which works by stimulating insulin secretion through the closure of potassium channels that are sensitive to ATP in pancreatic beta cells. In this article, what will be discussed is the molecular mechanism of the drug Glibenclamide as a target of action for potassium ion canal drugs. The method used is the method of literature study. A total of sixteen journals have been selected through the PubMed and Google Scholar search engines using keywords such as, "Ion channel", "K<sup>+</sup> ion channel", "Glibenclamide", "Type-2 diabetes medicine", "Type-2 diabetes mechanism", "Molecular mechanism of glibenclamide", "Potassium canal as drug action target",

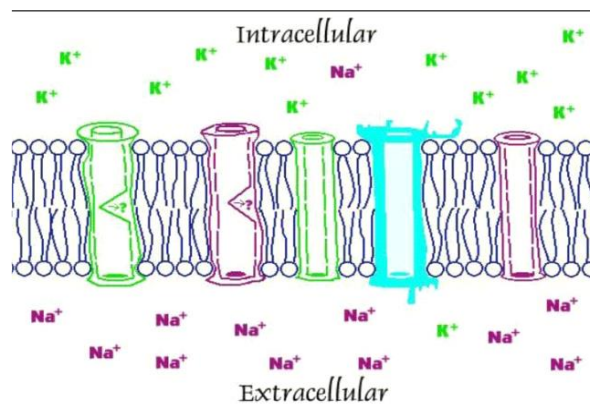
"Potassium canal mechanism as drug action target", and "Mechanism action of K<sup>+</sup> ion channel". Glibenclamide which is a drug for Diabetes Mellitus disease acts on the K<sup>+</sup> ion canal where the mechanism can lower serum glucagon levels and close potassium canals in tissues other than the pancreas. Glibenclamide Will stimulate cells β Pancreas and stimulate insulin secretion through exocytosis.

**Keywords :** *Potassium ion canal, Diabetes Mellitus, Mechanism of Glibenclamide*

## PENDAHULUAN

Kanal ion merupakan protein penyusun pori yang mengontrol gradien *voltage* melintasi membran plasma (mengontrol potensial sel) dengan memungkinkan aliran ion berdasarkan kanal ion pertama kali dihipotesiskan oleh Sadie elektrokimia. Mekanisme kerja ion ini bergerak melewati lubang yang berada di membran, ini sebagai hasil daya elektrokimia (aliran arus listrik).

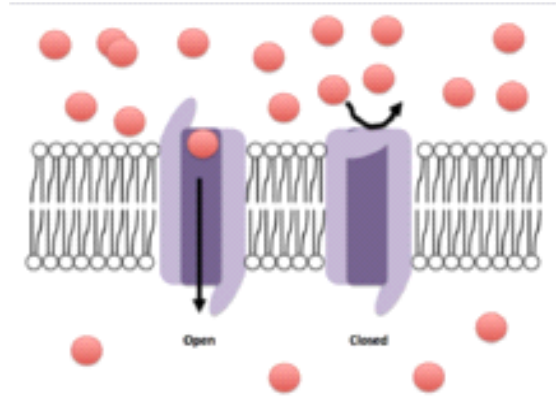
Kanal ion bersifat selektif, hanya ion tertentu yang bisa lewat (misalnya Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> dan lain-lain). Ion-ion (atom yang bermuatan listrik) digerakan oleh kanal ion melewati membran sel yang bertujuan untuk membawa beberapa fungsi yaitu pemindahan nyeri, irama denyut jantung, dan pengaturan glukosa darah sering kali harus distimulasi untuk membuka. Kanal ion merupakan protein pori pada membran sel, yang terdapat pada lapisan lipid dan berfungsi untuk membantu *transport* ion-ion pada membran tersebut. Di samping itu, kanal ion juga menjadi peran penting dalam pengaturan potensial listrik dan proses signaling dalam sel.



**Gambar 1. Mekanisme Proses Kanal Ion K<sup>+</sup>**

Mekanisme penghantarannya yaitu saat ada stimulus berupa voltase maka kanal Na<sup>+</sup> akan terbuka. Karena perbedaan konsentrasi, natrium yg banyak ada di luar sel akan masuk ke dalam sel. Ion natrium itu positif, maka intrasel yang semula negatif akan mengalami depolarisasi dan perbedaan potensialnya dengan ekstrasel akan berkurang. Lalu kanal K<sup>+</sup> terpicu pada perbedaan potensial dan akan membuka sementara. Kanal Na<sup>+</sup> menutup. Kanal K<sup>+</sup> akan mengeluarkan ion kalium yang keluar dari sel untuk mengembalikan potensial seperti saat resting potential dan potensial akan kembali seperti semula. Kelebihan atau hiperpolarisasi yang terjadi akan dinetralkan oleh pompa Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase. ATPase membutuhkan ATP tujuannya untuk mengembalikan ion natrium dan ion kalium. dengan dipompa ini, 2 kalium dimasukkan ke dalam sel dan 3 natrium dikeluarkan. Selain itu juga digunakan Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> *exchanger*. Berdasarkan aktivasinya, kanal ion dibagi menjadi 5 macam, yaitu :

## Kanal ion teraktivasi voltase (*Voltage-gated channels*)

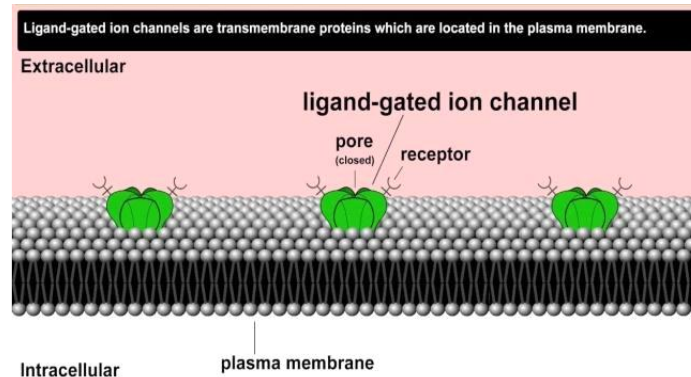


**Gambar 2. Kanal ion teraktivasi voltase**

Kanal ion ini diaktivasi oleh perubahan voltase (potensial aksi). Kanal akan terbuka jika terjadi depolarisasi dan akan tertutup jika terjadi hiperpolarisasi. Depolarisasi merupakan suatu peristiwa dimana berkurangnya perbedaan polaritas pada membran sel di antara intrasel dan juga ekstrasel. Perbedaan muatan listrik normalnya adalah -60 sampai -80. Contoh : kanal ion Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>.

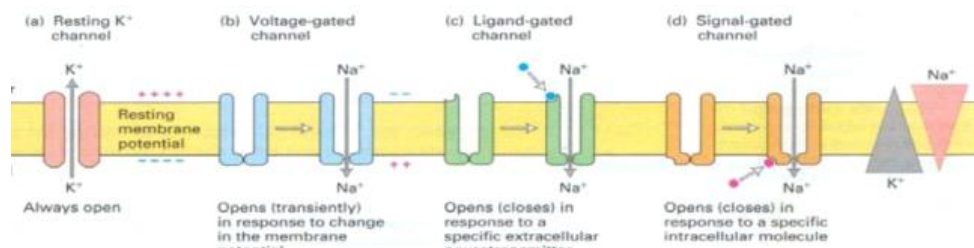
## *Ligand-gated channel*

Kanal ion ini merespon terhadap adanya molekul ligan yg spesifik. Kanal ini punya tempat ikatan untuk ligan yang disebut dengan reseptor kanal ion. Contohnya: Reseptor GABA, reseptor Ach nikotinic.



**Gambar 3. Kanal ion teraktivasi ligan**

## Kanal ion teraktivasi molekul intrasel atau *signal*



**Gambar 4. Kanal ion teraktivasi molekul intrasel**

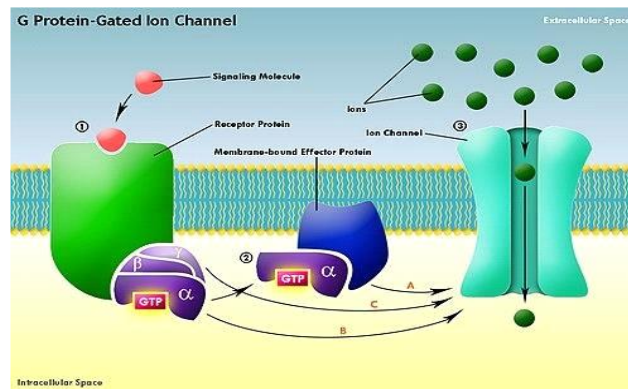
Kanal ion ini merespon pada molekul di intrasel yang merupakan bagian dari *cell signaling*. Contohnya: pada *second messenger* seperti cGMP, Ca, dan cAMP.

Kanal ion teraktivasi oleh kekuatan mekanik(*stretch-activated channel*)

Tipe kanal ini membuka dan menutup mekanis yang timbul dari peregangan atau pengerutan lokal membran di sekitar kanal.

Kanal ion terkait Protein-G (*G- protein-gated channel*)

Kanal ini terkait dengan protein-G, yang mana kanal ion ini akan teraktivasi jika protein-G teraktivasi. Contohnya : Reseptor Ach muskarinik.



**Gambar 5. Kanal ion terkait Protein-G**

Kanal ion K<sup>+</sup> berperan sebagai kekuatan penstabil untuk repolarisasi dan mengatur resting potensial. Pembukaan kanal K<sup>+</sup> menyebabkan aliran K<sup>+</sup> keluar ke ekstrasel sehingga terjadi hiperpolarisasi yang akan menjadi hambatan transmisi potensial listrik. Jika terjadi malfungsi kanal ion K<sup>+</sup> akan mengakibatkan terjadinya hambatan terhadap hiperpolarisasi sehingga dapat menyebabkan hipereksitabilitas jaringan, misalnya penundaan repolarisasi ventrikel aritmia jantung. Obat yang bekerja pada kanal ion K<sup>+</sup> adalah obat golongan sulfonilurea yaitu obat antidiabetes. Efek utama dari sulfonilurea yaitu meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas.

Mekanisme tambahan kerja dari obat ini yaitu penurunan kadar glukagon serum dan penutupan kanal kalium di jaringan selain pankreas. Obat-obat golongan sulfonilurea terdiri dari 2 generasi, generasi pertama contohnya tolbutamid dan klorpropamid, generasi kedua contohnya gliburid, glibenklamid, glipizid dan glimepirid. Agen antidiabetik golongan sulfonilurea generasi kedua adalah *glibenclamide*, yang bekerja dengan cara menstimulasi sekresi insulin melalui penutupan kanal kalium yang sensitif terhadap ATP di sel-sel beta pankreas. *Glibenclamide* bekerja menstimulasi sekresi insulin melalui penutupan kanal kalium yang sensitif pada ATP, yaitu reseptor 1 sulfonilurea (SUR1) di sel-sel beta pankreas. Aksi ini tentunya akan meningkatkan konsentrasi pada ion kalium intraseluler dan ion kalsium. Dengan SUR1 tertutup, potensial membran sel menjadi kurang negatif dan terjadi depolarisasi sel yang menyebabkan kanal kalsium terbuka.

Ion kalsium akan memasuki sel, dan peningkatan ion kalsium intraseluler akan menstimulasi pelepasan granula yang berisi insulin. Diabetes Mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme kronis yang akan berlangsung seumur hidup. Ditandai dengan peningkatan kadar glukosa yang beredar dalam darah yang terjadi baik ketika pankreas tidak mengeluarkan cukup insulin, karena penghancuran sel pankreas, ketika sel-sel tubuh tidak merespon insulin secara efektif, atau dengan kombinasi kedua mekanisme. DM dapat dibagi menjadi tiga jenis utama, berdasarkan etiologi dan gambaran klinis. Ini adalah DM tipe 1 (T1DM), DM tipe 2 (T2DM), dan DM gestasional (GDM). Pada DM tipe 1, terjadi defisiensi insulin *absolut* karena penghancuran sel di pankreas oleh proses autoimun yang diperantarai seluler. Pada DM tipe 2, terjadi

resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. GDM adalah semua derajat intoleransi glukosa yang dikenali selama kehamilan. DM bisa timbul dari penyakit lain atau karena obat-obatan.

Prevalensi DM telah meningkat di seluruh dunia dan diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035, menimbulkan biaya manusia, ekonomi dan sosial yang luar biasa. DM memberikan beban yang cukup besar kepada masyarakat dalam bentuk produktivitas yang rendah, kualitas hidup yang buruk, peningkatan pengeluaran untuk perawatan kesehatan, dan kematian dini. Biaya global DM sangat besar: US\$1,31 triliun atau 1,8% dari PDB global. Khususnya, biaya tidak langsung menyumbang 34,7% dari total beban. DM secara signifikan meningkatkan risiko kematian: 1 dari 12 dari semua penyebab kematian mungkin disebabkan oleh DM. Terlepas dari adanya pengobatan yang efektif, hasil DM buruk: pasien DM menunjukkan frekuensi tinggi komplikasi mikro dan makrovaskular yang serius dan mengancam jiwa (*stroke*, kejadian koroner akut, kebutaan, amputasi, penyakit ginjal, gagal jantung) dan kematian dini. melebihi populasi umum.

## METODE

Dalam *review* jurnal dilakukan dengan menggunakan metode studi literatur dengan kumpulan jurnal yang akan di *review*. Artikel yang terpilih diperoleh dari *database* Google Scholar dan PubMed dengan metode pencarian menggunakan kata kunci Kanal ion, Kanal ion K+, Glibenklamid, Obat diabetes tipe-2, Mekanisme Diabetes Tipe-2, Mekanisme molekuler glibenklamid, Kanal kalium sebagai target aksi obat, Mekanisme kanal kalium sebagai target aksi obat, *Mechanism action of K+ ion channel*. antara tahun 2012-2022. Hasil yang diperoleh sebanyak 30 jurnal dan hanya 22 jurnal yang relevan, kemudian jurnal tersebut dipilih yang terbaik dan masing-masing jurnal dilakukan *review*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada beberapa jurnal yang digunakan, didapatkan hasil yang dapat dilihat pada Tabel.1 Review Artikel

**Tabel.1 Review Artikel**

| Referensi            | Metode  | Nama Obat    | Mekanisme Farmakologi   |
|----------------------|---|--------------|---|
| (Rina, Saeful, 2012) | Menggunakan hewan percobaan mencit, dilakukan pengujian 2 tahap yaitu: pengujian bahan obat secara fitokimia kemudian dilanjutkan dengan pengujian aktivitas farmakologi. | Glibenklamid | Mekanisme farmakologi obat ini yaitu dengan cara berikatan dengan reseptornya di pankreas yang menyebabkan kanal kalium tertutup kemudian terjadi depolarisasi yang menyebabkan kanal kalsium terbuka, ion kalsium yang masuk ke dalam sel $\beta$ pankreas akan merangsang granula insulin untuk melepaskan insulin sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. |
| (Ewan R, 2019)       | Studi literatur   | Glibenklamid | Obat antihiperqlikemik oral golongan sulfonilurea generasi ke-2 yang dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menstimulasi sekresi insulin. Glibenklamid bereaksi pada reseptor sulfonilurea yang berupa <i>ATP-</i>  |

|                                      |   |              |   |
|--------------------------------------|---|--------------|---|
|                                      |   |              | <i>dependent potassium channel</i> yang menstimulasi depolarisasi dari sel beta pankreas dan dapat merangsang sekresi insulin via eksositosis.  |
| (Dewa P, Dewa k, Wurlina dkk., 2016) | Menggunakan hewan percobaan sebanyak 25 ekor tikus putih ( <i>Rattus norvegicus albinus</i> ) | Glibenklamid | Cara glibenclamide bekerja dengan cara menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan (stored insulin) dan dapat meningkatkan sekresi insulin akibat rangsangan glukosa yang ada. Glibenclamide dapat memperbaiki sel beta karena dapat meningkatnya sekresi insulin. Perlakuan K(+) diterapi dengan obat standar diabetes.  |
| (Marisa, allisson dkk., 2017)        | Studi literatur   | Glibenklamid | Hipoglikemik oral derivat sulfonilurea yang dapat bekerja aktif menurunkan gula darah dengan cara meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas yang bergantung pada sel beta pankreas. Sulfonilurea menempel pada reseptor yang spesifik di sel beta pankreas dan mencegah masuknya kalium melalui kanal <i>ATP-dependent</i> . aksi ini dapat mempengaruhi peningkatan terhadap kalsium ke sel beta pankreas yang menyebabkan kontraksi filamen aktin miosin yang bekerja untuk memicu eksositosis dari insulin. |
| (Hu lu, Shicho dkk., 2017)           | Menggunakan hewan percobaan tikus jantan  | Glibenklamid | Glibenclamide dapat memblokir saluran kalium yang peka terhadap ATP (K ATP channel) untuk menginduksi masuknya Ca <sup>2+</sup> dan selanjutnya mendorong pelepasan insulin sehingga dapat mengatur kadar gula darah yang terdapat di tubuh.  |
| (Gregory, min woo dkk., 2019)        | Menggunakan hewan percobaan marmut dan tikus  | Glibenklamid | Glibenklamid dapat menstimulasi sel beta pankreas untuk mengeluarkan insulin dapat mengontrol kadar gula yang ada didalam tubuh.  |
| (Imas, Shendi, dang., 2022)          | Studi literatur   | Glibenklamid | Glibenklamid dapat bekerja dengan cara menghambat kanal potasium yang sensitif terhadap adenosin trifosfat (ATP) pada sel beta pankreatik yang menyebabkan depolarisasi pada membran sehingga timbulnya tegangan dan terbukanya pada kanal kalsium. Hal ini menyebabkan meningkatnya jumlah kalsium di sel beta yang menstimulasi pelepasan insulin.  |

|                             |  |              |   |
|-----------------------------|--|--------------|---|
| (Wulan, Febrina., 2016)     | Studi literatur  | Glibenklamid | Mekanisme glibenklamid dengan cara menstimulasi sel $\beta$ Pankreas untuk mengeluarkan insulin.  |
| (Gisti, Farida, Hery.,2014) | Menggunakan hewan percobaan dalam penelitian ini yaitu, tikus putih ( <i>Rattus norvegicus strain sprague dawley</i> ) betina berumur 2-3 bulan. | Glibenklamid | Glibenklamid dapat bekerja menstimulasi sekresi insulin yang melalui penutupan dari kanal kalium yang sensitif kepada ATP yang terdapat di sel beta pankreas. |

## Pembahasan

### Kanal Ion Sebagai Target Aksi Obat

Reseptor kanal ion kalium dapat berperan sebagai target aksi obat pada beberapa penyakit, seperti:

Demam kejang merupakan suatu kelainan neurologis yang dimana kebanyakan diderita oleh anak-anak, kejang demam terjadi apabila suhu rektal berada pada  $>380$  derajat celcius yang disebabkan oleh suatu proses ekstrakranial. Sekitar 76,1% penelitian kasus kejang demam menunjukkan bahwa memiliki nilai serum kalium yang normal. Adanya penurunan pada nilai kalium serum dapat mengakibatkan mekanisme inhibisi menurun, sehingga apabila mekanisme inhibisi tidak sebanding dengan mekanisme eksitasi dapat menyebabkan terjadinya bangkitan kejang. Dalam keadaan pintu kanal ion kalium yang terbuka dapat menyebabkan hiperpolarisasi yang merupakan kenaikan potensial membran sel antara intrasel dan ekstrasel. Keadaan hiperpolarisasi tersebut adalah mekanisme inhibisi yang mampu menghambat potensial aksi, pembukaan kanal ion kalium menyebabkan kalium keluar dari sel dan mengakibatkan peningkatan konsentrasi kalium di luar sel.

Hipertensi atau yang biasa dikenal sebagai tekanan darah tinggi merupakan keadaan dimana tekanan darah sistolik mengalami peningkatan lebih dari 140 mmHg dan keadaan distolik lebih dari 90 mmHg dengan dilakukan pengukuran dua kali dalam selang waktu lima menit pada keadaan tenang. Terapi non farmakologi pada hipertensi salah satunya dengan mengkonsumsi kalium, dikarenakan mampu menghambat penyerapan oksigen reaktif terhadap endotel yang mengganggu dilatasi pembuluh darah. Kalium dapat menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan vasodilatasi, dalam hal ini retensi perifer menurun dan curah jantung meningkat, kalium juga berfungsi sebagai diuretika sehingga pengeluaran natrium dan cairan akan meningkat. Selain itu kalium dapat menghambat pelepasan renin yang dapat mengubah aktivitas sistem renin angiotensin, dan dapat mengendalikan saraf perifer dan sentral yang dapat mempengaruhi tekanan darah. Pada cairan intraseluler kalium ini merupakan kanal ion utamanya, sehingga dengan mengkonsumsi kalium dapat meningkatkan konsentrasi di dalam cairan intrasel yang cenderung menarik cairan ekstraseluler serta menurunkan tekanan darah.

Diabetes Melitus (DM) ialah penyakit metabolic yang terjadi karena adanya gangguan pada produksi insulin di pankreas. Adanya jumlah dan daya kerja insulin mengakibatkan glukosa tidak bisa dimanfaatkan oleh sel sehingga hanya terakumulasi dalam darah. Penyakit DM ini dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti hipertensi, stroke, jantung koroner, glaucoma, serta penyakit lainnya. Diabetes melitus terbagi menjadi 2 tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 yang tidak tergantung insulin dan ditandai dengan adanya destruksi sel beta pankreas, dan diabetes melitus tipe 2 yang tidak tergantung pada insulin dan ditandai dengan pasiennya yang mengalami kegemukan, resistensi insulin pada jaringan perifer serta defisiensi insulin oleh sel beta serta ketoasidosis. *Insulin like growth factor* serta *glucagon like peptide*

diketahui berpengaruh dalam pengaturan keseimbangan kadar gula darah. Cara kerja dari 2 faktor tersebut dipengaruhi oleh pengaturan enzim. Pengaturan enzim sangat berkaitan dengan keseimbangan ion kalium serta ion natrium.

Epilepsi merupakan kelainan neurologik kronik yang ditandai dengan adanya kejang sebanyak 2 kali atau lebih tanpa provokasi dengan interval waktu lebih dari 24 jam. Terapi farmakologi epilepsi dilakukan dengan pemberian obat anti epilepsi (OAE) yang bekerja dengan melawan bangkitan melalui target seluler. Pembukaan kanal kalium mengakibatkan potensial membrane hiperpolarisasi yang menyebabkan repolarisasi setelah depolarisasi, dengan hasil akhir yaitu adanya penurunan eksitabilitas. Sekitar tahun 1998, ditemukan gen untuk epilepsi idiopatik pada manusia, yaitu KCNQ2 dan KCNQ3 yang mengkode subunit kanal kalium di otak,  $K_v7.2$  dan  $K_v7.3$ . subunit tersebut homolog dengan kanal kalium jantung yang dikodekan oleh KCNQ. Kanal  $K_v7$  dengan HCN dan  $KCa2/SK$  memperlantai medium setelah hiperpolarisasi untuk pencegahan adanya letupan lebih lanjut. Kanal kalium  $K_v7$  berperan untuk menahan atau mengontrol letupan epileptik karna  $K_v7$  berperan dalam adaptasi frekuensi spike. Ezogabine merupakan obat yang berperan sebagai modulator positif kanal kalium di otak. Beberapa kanal  $K_v7$  di otak merupakan heteromer  $K_v7.2$  dan  $K_v7.3$  yang sensitif terhadap ezogabine, akan tetapi ezogabine ini tidak merubah konduktansi dari kanal  $K_v7$ . Pembukaan kanal akan mengakibatkan *pocket* terpapar sehingga ezogabine terikat dan nantinya akan menstabilkan konformasi kanal.

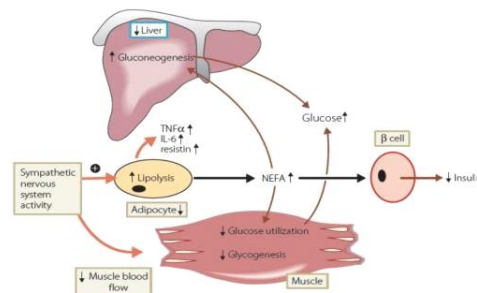
Hiperkalemia yaitu keadaan yang cukup gawat yang dimana dapat mengancam nyawa. Hiperkalemia merupakan kondisi dimana adanya peningkatan serum kalium lebih dari 5.5 mmol/L. Hiperkalemia dalam kondisi berat dapat mengakibatkan otot melemah, asidosis metabolik, gangguan konduksi jantung serta aritmia. Kardiotoksitas pada hiperkalemia dapat terjadi apabila ada peningkatan potensial membrane istirahat serta penurunan depolarisasi dan durasi depolarisasi. Potensial membran istirahat mengakibatkan penurunan laju kenaikan fase 0 potensial aksi dan perlambatan laju konduksi impuls. Dalam kondisi ini kanal ion kalium bertanggung jawab atas perpindahan pada fase 2 dan 3 potensial aksi. Ketika serum kalium meningkat terjadi blok pada konduksi nodus sinoatrial dan atrioventrikular sehingga menghasilkan *escape rhythms*.

Stroke merupakan penyakit yang dapat menimbulkan hipoksia-iskemia pada otak. Stroke dapat mengakibatkan perubahan neurokimia otak berupa akumulasi glutamate dan radikal bebas yang mampu menyebabkan oksidasi kolesterol. Pada keadaan stroke eksositosis neurotransmitter glutamate berlebihan akan mengakibatkan stimulasi yang berlebih berupa kaskade eksitotoksik. Kanal  $K_v$  berperan dalam mekanisme terminasi eksositosis. Pada kondisi teraktivasi ion kalium akan bergerak keluar dari sel dengan melewati kanal  $K_v$ . Kanal  $K_v$  pada membrane terlokasi pada lipid raft. Pengaktifan kanal  $K_v$  bertujuan untuk mengembalikan kenegatifan intrasel melalui repolarisasi. Pengaktifan kanal ion kalium yang meningkat dapat memberikan kepekaan terhadap perubahan potensial membrane  $K_v$ , pemberian 7-ketocholesterol(sediaan) menyebabkan adanya peningkatan respon kanal  $K_v$ .

Mekanisme terjadinya diabetes mellitus Terdapat beberapa alasan mengapa sel pankreas mengeluarkan insulin yang tinggi selama tahap awal diabetes melitus. Pada saat terjadinya diabetes tubuh tidak dapat merespon hadirnya insulin pada gula darah tinggi. Diabetes tipe-2 merupakan kondisi kronis yang mempengaruhi cara metabolisme glukosa. Dengan diabetes tipe-2 tubuh akan menolak efek insulin pada hormon yang mengatur segala pergerakan gula ke dalam sel dan tidak menghasilkan cukup insulin untuk mengatur atau mempertahankan kadar glukosa yang normal. Hormon yang berasal dari kelenjar pankreas di belakang dan dibawah perut dinamakan insulin yang cara kerjanya pankreas mengeluarkan

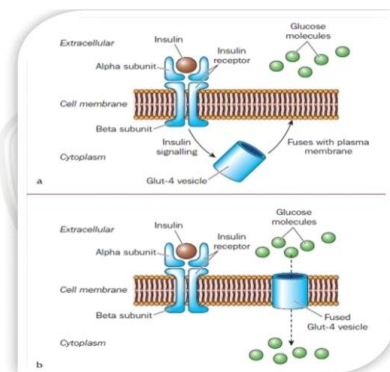


insulin ke dalam aliran darah. Adapun patofisiologi diabetes tipe-2 sel mengalami resisten insulin dimana insulin tidak dapat bekerja pada sel sehingga glukosa darah tidak masuk ke dalam sel sehingga dapat menyebabkan glukosa darah tinggi (hiperglikemia) (lihat gambar 6).



**Gambar 6. Mekanisme Resistensi pada Diabetes Melitus Tipe-2**

Reseptor insulin adalah enzim yang mentransfer fosfat, kelompok dari adenosin trifosfat (ATP) ke residu tirosin pada protein intraseluler. Pengikatan insulin untuk subunit alpha menyebabkan subunit beta mengalami autophosphorylate (Fosforilasi adalah penambahan gugus fosfat ke protein yang kemudian membuat protein aktif) sehingga mengaktifkan aktivitas katalitik dari reseptor dalam sitoplasma. Ketika reseptor diaktifkan maka fosforilasi sejumlah protein intraseluler untuk membuat mereka aktif. Kemudian sinyal vesikel yang mengandung GLUT4 bergerak dari dalam sel ke membran untuk membentuk protein integral (lihat gambar 7).

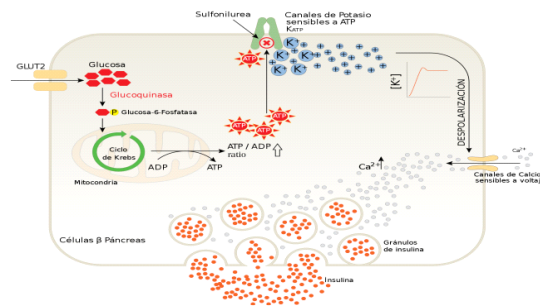


**Gambar 7. GLUT 4 Protein Transporter (a) dan GLUT 4 ke Membran Sel (b)**

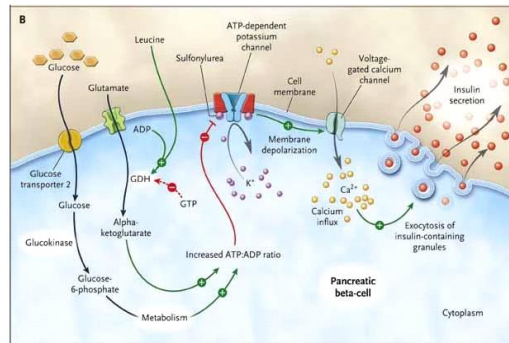
GLUT4 sebagai protein integral, memungkinkan molekul glukosa untuk memasuki sel melalui difusi difasilitasi. GLUT4 milik kelompok transporter heksosa merupakan protein integral yang besar mengangkut glukosa menuruni gradien konsentrasi. Setelah molekul glukosa telah memasuki sel, vesikel yang mengandung GLUT4 terpecahkan protein kemudian berpindah sendiri dalam sitoplasma.

Mekanisme molekuler obat glibenklamid golongan antidiabetes mellitus tipe-2

Glibenklamid adalah obat antidiabetik oral dengan golongan sulfonilurea generasi II yang dimana glibenklamid dapat menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan cara merangsang sekresi insulin dari granul sel — sel beta pankreas melalui merangsang interaksinya dengan ATP sensitive K Channel pada membran dan hal ini akan membuka kanal ion maka ion akan masuk ke dalam sel  $\beta$  sehingga dapat merangsang sel insulin. Mekanisme kerja glibenklamid pada sel pankreas  $\beta$ , dapat menstimulasi sekresi insulin melalui penutupan kanal  $K^+$  yang terjadinya depolarisasi dan insulin dapat dikeluarkan melalui eksositosis (lihat gambar 8 dan 9).



**Gambar 8. Mekanisme Molekuler Obat Sulfonylurea**



**Gambar 9. Mekanisme Molekuler Obat Sulfonylurea**

Reseptor yang spesifik pada permukaan sel  $\beta$  pankreas mengikat sulfonylurea karena berdasarkan potensi insulinotropiknya. reseptor akan menutup saluran kalium, hal ini akan menyebabkan depolarisasi sel  $\beta$  pankreas dan merangsang sekresi insulin melalui eksositosis. Kejadian ini dapat memasukkan kalium ke dalam sel dan bekerja secara aktif agar bisa membantu pelepasan insulin. Glibenklamid dapat meningkatkan sekresi insulin, hal ini juga berpengaruh pada berat badan. Glibenklamid bisa menurunkan kadar glukosa pada darah yang terinduksi oleh aloksan. Glibenklamid dapat menunjukkan efek yang optimal tetapi lebih kecil dari pemberian glibenklamid tunggal. Terapi menggunakan glibenklamid merupakan terapi yang lebih banyak menimbulkan efek hipoglikemia dibandingkan dengan obat sulfonylurea lainnya.

Efek samping pada penggunaan glibenklamid yang mencolok adalah hipoglikemia dengan skala *Definite* berdasarkan gejala yang dirasakan oleh pasien yaitu pucat, muncul keringat, rasa lemas, dan jantung berdebar. Pada penggunaan obat glibenklamid terjadi hipoglikemia karena sesuai dengan mekanisme aksi yaitu stimulasi sel  $\beta$  pankreas untuk meningkatkan produksi insulin yang memungkinkan dapat menurunkan kadar glukosa darah. Pasien dapat mengalami konstipasi jika menggunakan glibenklamid walaupun jarang adanya laporan ADR. Glibenklamid meningkatkan fruktosa sel 2,6-bisfosfat liver yang dapat menghasilkan penurunan glukoneogenesis serta meningkatkan glikolisis hati. Glibenklamid juga dapat mengaktifasi glikogen fosforilase. Hal ini yang dapat menyebabkan efek hipoglikemia akibat glibenklamid. Sulfonylurea diabsorpsi oleh saluran cerna dengan cepat dan mencapai kadar dalam darah 15 menit setelah dikonsumsi secara oral. Sulfonylurea diekskresikan oleh ginjal melalui urin.

## SIMPULAN

Obat Glibenklamid merupakan obat yang dapat digunakan pada penyakit Diabetes Mellitus, obat ini bekerja pada kanal ion  $K^+$  dimana mekanismenya dapat menurunkan kadar glukagon serum dan menutup kanal kalium di jaringan selain pankreas. Pemberian obat golongan Sulfonylurea pada penderita

diabetes mellitus dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan sekresi insulin. Glibenklamid Akan menstimulasi sel  $\beta$  Pankreas dan merangsang sekresi insulin melalui eksositosis.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Axel FR. Rosa BP. Platt N., dkk. *Glibenclamide treatment prevents depressive-like behavior and memory impairment induced by chronic unpredictable stress in female mice. Journal Behavioural Pharmacology.* 2021; 32(2): 170-181.
- Husna M. Kurniawan SN. *Biomolecular mechanism of anti epileptic drugs. Malang Neurology Journal.* 2018; 4(1): 38-45.
- Samudra AG. Ramadhani N. Utami CD., dkk. Uji Efektivitas Antihiperlikemia Infusa Alga Laut Coklat (*Sargassum hystrix*) Pada Mencit Jantan Dengan Metode Toleransi Glukosa. *Jurnal Ilmiah Manuntung.* 2021; 7(2): 248-253.
- Liem S. Yuliet Y. Khumaidi A. Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Glibenklamid Dan Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthumwight*) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)(e-Journal).* 2015; 1(1) :42-47.
- Gregory M. Min woo. Zhongying., dkk. *Mechanism of pharmacy chaperoning in a mammalian KATP channel revealed by cryo-EM. Journal Elife.* 2019; 1(1) :1-26.
- Dewa P, Dewa k, Wurlina dkk. Efek Antidiabetes Buah Pare (*Momordica charantia Linn*) Terhadap Kadar Glukosa Darah, Sel Penyusun Pulau Langerhans dan Sel Leydig pada Tikus Putih Hiperlikemia. *ACTA Veterinaria Indonesia.* 2016; 4(2): 44-50.
- Marisa J. allisson J. Danusa M dkk. *Mechanism of Action of Novel Glibenclamide Derivatives on Potassium and Calcium Channels for Insulin Secretion. Journal Bentham Science.* 2017; 18(6): 641-650.
- Hu lu. Shicho W. Zhao W., dkk. *Glibenclamide, a diabetic drug, prevents acute radiation-induced liver injury of mice via up-regulating intracellular ROS and subsequently activating Akt—NF- $\kappa$ B pathway. Journal Oncotarget.* 2017; 8(25): 40568—40582.
- Tsarenko. Dzyadz. Rybalko. *Glibenclamide as a Promising Agent for Prevention and Treatment of Cerebral Edema. Journal Of Neurosurgery.* 2017; 1(1): 70-74.
- Rina S. Saeful H. Lisma Y. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii Nees ex.Bl.*). Dibandingkan Dengan Glibenklamid Pada Mencit Jantan Galur *Swiss Webster* Dengan Metode Toleransi Glukosa. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 2012; 1(1): 13-21.
- Ewan R. *Type 2 diabetes: a multifaceted disease. Diabetologia Journal.* 2019; 62(7): 1107-1112.
- Wulan T. Febrina AS. Analisis Penentuan Glibenklamid Dalam Pharmaceutical Dosage Forms. *Jurnal Farmaka.* 2016; 14(2): 232-245.
- Imas N. Shendi S. *Molecularly Imprinted Polymer Solid Phase Extraction (MIP-SPE) untuk Pengujian Glibenklamid dalam Cairan Biologis. Jurnal Sains Dan Kesehatan.* 2022; 4(2). 205-213.
- Gisti R. Farida NR. Hery W. Aktivitas Superoksida Dismutase Tikus Diabetes Yang Diberi Ekstrak Batang Kapulaga Dan Glibenklamid. *Jurnal Scripta Biologica.* 2014; 1(3): 197-201.
- Elfred RK. Efek Sambiloto Terhadap Glukosa Darah dan Gambaran Histologi Pankreas Tikus (*Rattu norvegicus*) Diabetes. *Java Health Journal.* 2020; 4(2): 2017-2017.
- Widyarani L. Pengaruh Pemberian Jus Tomat (*Solanum ycopersicum*) Terhadap Tekanan Darah pada Lansia Penderita Hipertensi Stadium I. *Jurnal Kesehatan Hesti Wira Sakti.* 2019; 7(1): 1-8.
- Imaduddin K, Syarif I & Rahmatini R. Gambaran Elektrolit dan Gula Darah Pasien Kejang Demam yang Dirawat di Bangsal Anak RSUP Dr. M. Djamil Periode Januari 2010-Desember 2012. *Jurnal Kesehatan An dalas.* 2013; 2(3): 127-131.
- Husn M & Kurniawan SN. *Biomolecular mechanism of antiepileptic drugs. Malang Neurology Journal.* 2018; 4(1): 38-45.

- Suwari CIP, Puradipa B, & Wulandari NLES. Junctional Bradikardia pada Pasien Hiperkalemia. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2021; 10(2): 125-130.
- Joddy R, Putra S, Achmad A Hananditia RP. Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritma Naranjo. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*, 2017;2(2):45-50.
- Widyastuti S, Usman S, Rahayu D. Uji Efektivitas Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Daun Senggangi (*Melastoma Polyanthum* .Bl) dan Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Mencit (*Mus Musculus*). *Jurnal Sains Kesehatan*. 2022;4(3):262-267
- Khairinnisa, A., Yusmaini, H., & Hadiwiardjo, Y. H. (2020). Perbandingan Penggunaan Glibenklamid-Metformin dan Glimepirid-Metformin Terhadap Efek Samping Hipoglikemia Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 di Kota Tangerang Selatan Bulan Januari—Oktober Tahun 2019. In *Seminar Nasional Riset Kedokteran* (Vol. 1, No. 1).