

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xvi</b>
<b>INTISARI.....</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
1. Perumusan Masalah .....	5
2. Keaslian Penelitian.....	7
3. Urgensi (kepentingan) Penelitian .....	9
B. Tujuan Penelitian.....	10
1. Tujuan Umum Penelitian.....	10
2. Tujuan Khusus Penelitian .....	10
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>12</b>
A. Diabetes Melitus .....	12
B. Metformin.....	14
1. Deskripsi .....	14
2. Mekanisme Aksi .....	15

3. Farmakokinetika Metformin.....	16
4. Parameter Farmakokinetika Metformin .....	18
C. Kadar Tunak Obat .....	18
D. Kisar Terapeutik .....	20
E. Jalur Farmakokinetika dan Farmakodinamika Metformin .....	22
F. Parameter Farmakodinamika .....	24
1. HbA1c.....	25
2. <i>Glycated Albumin</i> (GA).....	25
G. Farmakogenetika Terapi Metformin.....	27
H. Landasan Teori .....	35
I. Kerangka Konsep .....	37
J. Hipotesis .....	37
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>38</b>
A. Jenis Penelitian .....	38
B. Variabel Penelitian.....	38
1. Identifikasi Variabel Penelitian .....	38
2. Batasan Operasional Variabel Penelitian .....	38
C. Tempat dan Subyek Penelitian .....	40
1. Tempat Penelitian .....	40
2. Subyek Penelitian .....	40
D. Besar Sampel .....	41
E. Alat dan Bahan .....	45
F. Alur Penelitian .....	46
1. Validasi Metode Analisis Kadar Metformin dalam Plasma .....	46
2. Implikasi Etik pada Manusia .....	50

3. Rekrutmen Subyek Penelitian dan Pengambilan Sampel Darah .....	50
4. Isolasi DNA .....	51
5. Analisis Genotip .....	53
6. Pemeriksaan Farmakokinetika Kadar Tunak.....	54
7. Perhitungan Kecepatan Eliminasi dan $t_{1/2}$ Metformin .....	55
8. Pemeriksaan Parameter Farmakodinamika Metformin .....	55
9. Pengendalian Variabel Perancu .....	55
10. Analisis Data.....	56
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>58</b>
A. Frekuensi Alel Gen Penyandi Transporter Utama Metformin: <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G (Met408Val) pada OCT1 dan <i>SLC47A1</i> rs2289669 G>A pada MATE1 .....	59
B. Farmakokinetika Kadar Tunak Metformin dan Implikasinya terhadap Rekomendasi Klinis Penggunaan Metformin untuk Pasien Indonesia dengan Diabetes Melitus tipe 2 .....	69
1. Farmakokinetika Kadar Tunak Metformin pada Pasien DM tipe 2 dengan Riwayat Penggunaan Metformin 500 mg setiap 12 jam.....	70
2. Farmakokinetika Kadar Tunak Metformin pada Pasien dengan Riwayat Penggunaan Metformin 1500 mg/hari dalam 3 Dosis Terbagi.....	88
3. Hubungan Kadar Tunak Metformin dalam Plasma dengan Respon Glikemik.....	93
C. Hubungan antara Variasi Genetik <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G (Met408Val) pada OCT1 dan <i>SLC47A1</i> rs2289669 G>A pada MATE1 dengan Farmakokinetika Kadar Tunak Metformin.....	103
D. Hubungan antara Variasi Genetik <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G pada OCT1 dan <i>SLC47A1</i> rs2289669 G>A pada MATE1 dengan Farmakodinamika Metformin .....	124
<b>BAB V PEMBAHASAN UMUM .....</b>	<b>138</b>

<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>146</b>
A. Kesimpulan.....	146
B. Saran.....	148
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>150</b>
<b>Lampiran 1.</b>	
<i>Ethical Clearance</i> .....	<b>161</b>
<b>Lampiran 2.</b>	
Lembar <i>Informed Consent</i> (lembar 1) .....	<b>162</b>
<b>Lampiran 2.</b>	
Lembar <i>Informed Consent</i> (lembar 2) .....	<b>163</b>
<b>Lampiran 3.</b>	
Lembar Penjelasan tentang Penelitian untuk Pasien .....	<b>164</b>
<b>Lampiran 4.</b>	
Informasi gen <i>SLC22A1</i> dan SNP rs628031 yang tertera pada laman website NCB1 .....	<b>170</b>
<b>Lampiran 5.</b>	
Informasi gen <i>SLC47A1</i> dan SNP rs2289669 yang tertera pada laman website NCB1 .....	<b>171</b>
<b>Lampiran 6.</b>	
Tampilan Elektroforesis Hasil Digesti Enzim untuk Deteksi rs628031 <i>SLC22A1</i> dan rs2289669 <i>SLC47A1</i> pada Subyek Penelitian dengan Nomer Kode Tertentu .....	<b>172</b>
<b>Lampiran 7.</b>	
Kromatogram Metformin pada Subyek Penelitian Kode Tertentu .....	<b>173</b>
<b>Lampiran 8.</b>	
Daftar Diseminasi dan Publikasi Hasil Penelitian Disertasi .....	<b>174</b>
<b>RINGKASAN DISERTASI.....</b>	<b>175</b>
<b>NASKAH PUBLIKASI 1</b>	
<b>NASKAH PUBLIKASI 2</b>	
<b>NASKAH PUBLIKASI 3</b>	
<b>NASKAH PUBLIKASI 4</b>	
<b>NASKAH PUBLIKASI 5</b>	

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Parameter farmakokinetika metformin .....	18
<b>Tabel 2.</b> Variasi efek pada terapi metformin .....	31
<b>Tabel 3.</b> Penelitian farmakogenetika terapi metformin yang melibatkan polimorfisme gen <i>SLC22A1</i> sebagai penyandi OCT1 .....	33
<b>Tabel 4.</b> Penelitian farmakogenetika metformin yang melibatkan polimorfisme gen <i>SLC47A1</i> sebagai penyandi MATE1 .....	34
<b>Tabel 5.</b> Hasil penelitian efek varian pada gen penyandi OCT1 dan MATE1 terhadap profil farmakodinamika metformin.....	44
<b>Tabel 6.</b> Karakteristik subyek penelitian yang menjalani analisis genotip pada <i>SLC22A1</i> rs628013 A>G dan <i>SLC47A1</i> rs2289669 G>A.....	60
<b>Tabel 7.</b> Frekuensi alel pada gen <i>SLC22A1</i> rs628013 A>G (Met408Val) dan <i>SLC47A1</i> rs2289669 G>A pada MATE1 berdasarkan jenis kelamin.....	63
<b>Tabel 8.</b> Perbedaan rata-rata kadar puncak metformin dalam keadaan tunak penggunaan dosis berulang 500 mg setiap 12 jam.....	74
<b>Tabel 9.</b> Hasil pemeriksaan parameter biokimia pada 1 pasien DM tipe 2 dengan riwayat penggunaan metformin 1500/hari yang memiliki Css metformin melebihi KTM .....	91
<b>Tabel 10.</b> Faktor pasien yang mempengaruhi nilai kontrol glikemik setelah penggunaan rutin metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu .....	97
<b>Tabel 11.</b> Perbedaan rata-rata nilai kadar puncak metformin dalam keadaan tunak pada pasien DMT2 fungsi ginjal normal dengan penggunaan metformin dosis berulang 500 mg setiap 12 jam.....	104
<b>Tabel 12.</b> Prediksi pengaruh perolehan kadar puncak metformin dalam keadaan tunak akibat polimorfisme rs628031 pada <i>SLC22A1</i> (gen penyandi OCT1) dan rs2289669 pada <i>SLC47A1</i> (gen penyandi MATE1) .....	109
<b>Tabel 13.</b> Perbedaan rata-rata nilai kadar puncak metformin dalam keadaan tunak pada penggunaan metformin dosis berulang 500 mg setiap 12 jam berdasarkan tipe genotip .....	111

<b>Tabel 14.</b> Perbedaan durasi riwayat penggunaan metformin dan jenis antidiabetik oral berdasarkan tipe genotip serta alel pada <i>SLC22A1</i> rs628031 .....	112
<b>Tabel 15.</b> Perbedaan durasi riwayat penggunaan metformin dan jenis antidiabetik oral berdasarkan tipe genotip serta alel pada <i>SLC47A1</i> rs2289669 .....	112
<b>Tabel 16.</b> Pengaruh interaksi polimorfisme pada rs628031 A>G pada <i>SLC22A1</i> dan rs2289669 G>A pada <i>SLC47A1</i> terhadap $C_{ss}^{max}$ metformin.....	121
<b>Tabel 17.</b> Faktor yang mempengaruhi secara signifikan perolehan nilai $C_{ss}$ metformin pada penggunaan berulang metformin dosis 500 mg setiap 12 jam .....	123
<b>Tabel 18.</b> Rata-rata nilai kontrol dan respon glikemik penggunaan metformin dosis berulang 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu.....	126
<b>Tabel 19.</b> Prediksi pengaruh variasi respon glikemik menggunakan parameter GDP berdasarkan pendekatan nilai $C_{ss}$ metformin akibat polimorfisme rs628031 pada <i>SLC22A1</i> (gen penyandi OCT1) dan rs2289669 pada <i>SLC47A1</i> (gen penyandi MATE1) .....	127
<b>Tabel 20.</b> Prediksi pengaruh variasi respon glikemik menggunakan parameter GA berdasarkan pendekatan nilai $C_{ss}$ metformin akibat polimorfisme rs628031 pada <i>SLC22A1</i> (gen penyandi OCT1) dan rs2289669 pada <i>SLC47A1</i> (gen penyandi MATE1).....	129
<b>Tabel 21.</b> Perbedaan kontrol glikemik akhir dan perubahan respon glikemik berdasarkan tipe genotip <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G .....	130
<b>Tabel 22.</b> Perbedaan kontrol glikemik akhir dan perubahan respon glikemik berdasarkan tipe genotip <i>SLC47A1</i> rs2289669 G>A .....	132
<b>Tabel 23.</b> Pengaruh interaksi polimorfisme pada rs628031 A>G pada <i>SLC22A1</i> dan rs2289669 G>A pada <i>SLC47A1</i> terhadap GDP akhir dan perubahan nilai GDP setelah penggunaan metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu .....	133
<b>Tabel 24.</b> Pengaruh interaksi polimorfisme pada rs628031 A>G pada <i>SLC22A1</i> dan rs2289669 G>A pada <i>SLC47A1</i> terhadap GA Akhir dan perubahan nilai GA setelah penggunaan metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu .....	132
<b>Tabel 25.</b> Faktor pasien yang mempengaruhi respon glikemik pada penggunaan metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu.....	133

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Algoritme pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia .....	13
<b>Gambar 2.</b> Perkembangan terapi antidiabetik.....	14
<b>Gambar 3.</b> Struktur kimia metformin hidroklorida.....	15
<b>Gambar 4.</b> Diagram skematik aksi antidiabetik meformin pada sel hati .....	16
<b>Gambar 5.</b> Profil kadar obat dalam plasma setelah pemberian obat oral dosis berulang.....	20
<b>Gambar 6.</b> Jalur farmakokinetika metformin.....	23
<b>Gambar 7.</b> Jalur farmakodinamika metformin.....	24
<b>Gambar 8.</b> Lokasi dan fungsi macam transporter dalam farmakokinetika metformin .....	32
<b>Gambar 9.</b> Kerangka konsep penelitian .....	37
<b>Gambar 10.</b> Kurva baku <i>spiked</i> -plasma metformin .....	47
<b>Gambar 11.</b> a. Metformin standar 5 ppm (RT 3,523); b. Kromatogram blanko; c. Spiked-plasma metformin 0,5 ppm (RT 3,518).....	47
<b>Gambar 12.</b> Skema alur penelitian.....	56
<b>Gambar 13.</b> Skema rekrutmen subyek penelitian .....	58
<b>Gambar 14.</b> Tampilan elektroforesis hasil digesti enzim untuk deteksi <i>SLC22A1</i> rs628031 pada OCT1; varian heterozigot AG (397bp, 210bp, 187bp), mutan homozigot GG (397bp) .....	61
<b>Gambar 15.</b> Tampilan elektroforesis hasil digesti enzim untuk deteksi <i>SLC47A1</i> rs2289669 pada MATE1; varian heterozigot GA (211bp, 190bp), mutan homozigot AA (190bp) .....	62
<b>Gambar 16.</b> Deskripsi kadar puncak metformin pada keadaan tunak $C_{ss}^{\min}$ (n=81) dan $C_{ss}^{\max}$ (n=82) pada penggunaan dosis berulang 500 mg setiap 12 jam .....	71
<b>Gambar 17.</b> Korelasi positif antara usia pasien dengan $C_{ss}^{\max}$ (n=82, P 0,455) dan $C_{ss}^{\min}$ (n=81, P 0,448) metformin dalam plasma .....	83

<b>Gambar 18.</b>	Korelasi negatif antara IMT dengan $C_{ss}^{max}$ (n=82, P 0,410) dan $C_{ss}^{min}$ (n=81, P 0,125) metformin dalam plasma.....	84
<b>Gambar 19.</b>	Korelasi negatif antara nilai eLFG dengan $C_{ss}^{max}$ (n=82, P 0,028) dan $C_{ss}^{min}$ (n=81, P 0,025) metformin dalam plasma .....	84
<b>Gambar 20.</b>	Korelasi negatif antara nilai Clcr dengan $C_{ss}^{max}$ (n=82, P 0,004) dan $C_{ss}^{min}$ (n=81, P 0,066) metformin dalam plasma .....	82
<b>Gambar 21.</b>	Kromatogram metformin dalam plasma pada 1 pasien dengan riwayat penggunaan metformin 1500 mg/hari: (a) $C_{ss}^{min}$ , (b) $C_{ss}^{max}$ .....	89
<b>Gambar 22.</b>	Korelasi dengan arah berlawanan antara $C_{ss}^{min}$ metformin dengan GDP akhir (arah negatif, n=32), dan GA akhir (arah positif, n=33) setelah penggunaan rutin metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu .....	95
<b>Gambar 23.</b>	Korelasi dengan arah positif antara $C_{ss}^{max}$ metformin dengan GDP akhir (n=32) dan GA akhir (n=33) setelah penggunaan rutin metformin 1000 mg/hari selama 6 minggu .....	95
<b>Gambar 24.</b>	Korelasi negatif antara $C_{ss}^{min}$ dan $C_{ss}^{max}$ metformin dengan perubahan nilai GDP (n=32) setelah penggunaan rutin metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu .....	96
<b>Gambar 25.</b>	Korelasi positif antara $C_{ss}^{min}$ dan $C_{ss}^{max}$ metformin dengan perubahan nilai GA (n=33) setelah penggunaan rutin metformin 500 mg setiap 12 jam selama 6 minggu .....	96
<b>Gambar 26.</b>	Deskripsi rata-rata nilai $C_{ss}^{max}$ metformin berdasarkan tipe varian pada gen <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G (n=76) .....	114
<b>Gambar 27.</b>	Deskripsi rata-rata nilai $C_{ss}^{max}$ metformin berdasarkan tipe alel pada gen <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G (n=76) .....	115
<b>Gambar 28.</b>	Deskripsi nilai $t_{1/2}$ eliminasi metformin pada genotip AG (n=47) dan genotip GG (n=23) gen <i>SLC22A1</i> rs628031 A>G .....	117