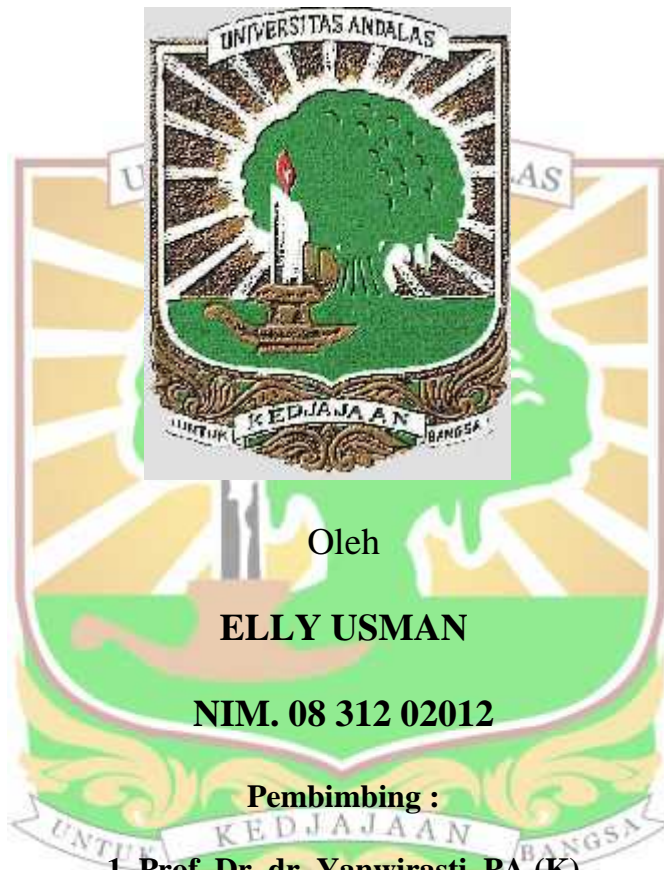


DISERTASI
PERBEDAAN PROFIL FARMAKOKINETIK METFORMIN
ANTARA *WILD TYPE* DENGAN ALEL MUTAN GEN
SLC22A1 PADA *OFFSPRING* PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2



Oleh

ELLY USMAN

NIM. 08 312 02012

Pembimbing :

- 1. Prof. Dr. dr. Yanwirasti, PA (K)**
- 2. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK**
- 3. dr. Dante Saksono H, SpPD-KEMD. Ph.D**

PROGRAM STUDI S3 BIOMEDIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2017

ABSTRAK

PERBEDAAN PROFIL FARMAKOKINETIK METFORMIN ANTARA *WILD TYPE* DENGAN ALEL MUTANGEN *SLC22A1* OFFSPRING PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah global dalam kesehatan karena prevalensinya cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Diperkirakan pada tahun 2040 prevalensinya akan meningkat 55% dari jumlah penderita yang ada sekarang baik di negara maju maupun di negara berkembang. Sebesar 85-95% dari prevalensi yang ada adalah diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan hasil penelitian dari *The Framingham Offspring Study*, prevalensi yang memiliki risiko tinggi menderita diabetes melitus tipe 2 adalah *offspring* yaitu anak yang memiliki ayah/ibu penderita diabetes melitus tipe 2. Risiko *offspring* menderita diabetes mellitus 2-6 kali lebih tinggi dibandingkan anak dari orang tua yang tidak menderita diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan variasi genetik dan profil farmakokinetik pada *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2 *wild type* dan alel mutan gen *SLC22A1*.

Penelitian ini bersifat eksperimental, variasi genetik gen *SLC22A1* dari *offspring* yang menderita diabetes mellitus tipe 2 ditentukan dengan metode PCR *sequencing*. Profil farmakokinetik ditentukan dengan memberikan metformin pada *offspring* penderita DM tipe 2 yang mempunyai *wild type* gen *SLC22A1* dan polimorfisme gen *SLC22A1* rs1867351 dan rs200681404. Profil farmakokinetik metformin diukur dengan menilai kadar C_{max} , t_{max} , AUC setelah pemberian metformin 500 gram pada kedua kelompok.

Hasil penelitian analisis variasi genetik didapatkan tiga variasi yaitu rs2297373, rs1867351, dan rs200684404. Ada perbedaan profil farmakokinetik C_{maks} ($p = 0.002$) dan AUC ($p = 0.003$) pada rs1867351 (T/C) *offspring* penderita diabetes melitus tipe 2 *wild type* dengan alel mutan gen *SLC22A1*, setelah pemberian metformin 500 mg.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat tiga variasi genetik dari gen *SLC22A1* yaitu rs2297373, rs1867351, dan rs200684404, serta terdapat perbedaan profil farmakokinetik C_{max} , AUC pada kelompok *wild type* dan alel mutan, tetapi tidak terdapat perbedaan t_{max} pada kedua kelompok.

Kata kunci : Metformin, *offspring* diabetes melitus tipe 2, Gen *SLC22A1*

ABSTRACT

PHARMACOKINETIC PROFILE OF METFORMIN BETWEEN WILD TYPE AND MUTANT SLC22A1 IN THE OFFSPRING OF TYPE-2 DIABETES MELLITUS

Diabetes Mellitus (DM) is a global issue in the health sector as its prevalence tend to intensify annually. It is estimated that by the year 2040 the prevalence shall increase 55% from the current conditions both in the developed and the developing countries. About 85-95% of the existing prevalence is the Type 2 Diabetes Mellitus. Based on the result of the research of The Framingham Offspring Study, the prevalence that bear a high risk of having diabetes mellitus tipe 2 is the offsprings with father/mother with diabetes mellitus tipe 2 having 2-6 times greater risk of offsprings of parents without diabetes mellitus tipe 2. The aims of study were examined genetic variation profile and pharmacokinetics from offspring with diabetes mellitus tipe 2 in wild type and allele mutant SLC22A1 gene.

This study was experimental, genetic variation of SLC22A1 gene from offspring with have diabetes mellitus tipe 2 were determined by PCR sequencing method. Pharmacokinetics profile were examined by giving metformin to offspring of type 2 DM patients having wild type SLC22A1 gene and SLC22A1 gene polymorphism rs1867351 and rs200681403. Metformin pharmacokinetic profiles were measured by assessing blood sugar levels after giving glucose 75 grams, C_{max} , t_{max} , AUC after giving metformin 500 gram in both groups.

The results of research of genetic variation analysis got three variations those are rs2297373, rs1867351, and rs200684404. There are differences in the pharmacokinetic profile of C_{max} ($p = 0.002$) and AUC ($p = 0.003$) on rs1867351 (T/C) offspring of type 2 DM patients of wild type and with mutant SLC22A1 gene allele, after giving metformin 500 mg.

From the results of this study it can be concluded that there are three genetic variations of SLC22A1 gene, rs2297373, rs1867351, and rs200684404, and there are differences of pharmacokinetic profile C_{max} , AUC in wild type group and mutant allele, but there is no difference t_{max} in both groups.

Keywords : Metformin, *offspring* of diabetes mellitus tipe 2, SLC22A1 Gene