

**IDENTIFIKASI TREN FAKTOR GENETIK PADA VARIASI
GEN YANG BERPENGARUH TERHADAP EFEK SAMPING
DAN EFEK TERAPI OBAT DIABETES MELITUS TIPE 2
MENGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI



Oleh:

Syifa Rakhmi Maulida

2000023146

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

**IDENTIFIKASI TREN FAKTOR GENETIK PADA VARIASI
GEN YANG BERPENGARUH TERHADAP EFEK SAMPING
DAN EFEK TERAPI OBAT DIABETES MELITUS TIPE 2
MENGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam
Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Sarjana Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan
Yogyakarta

Oleh:

Syifa Rakhmi Maulida

2000023146

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**IDENTIFIKASI TREN FAKTOR GENETIK PADA VARIASI GEN YANG
BERPENGARUH TERHADAP EFEK SAMPING DAN EFEK TERAPI
OBAT DIABETES MELITUS TIPE 2 MENGGUNAKAN PENDEKATAN
BIOINFORMATIKA**



Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada tanggal:

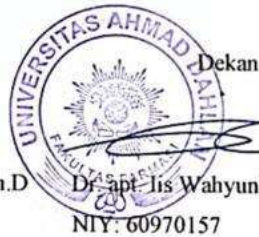
Mengetahui:

Fakultas Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D
NIY: 60160916



Dr. apt. Lis Wahyuningsih, M.Si
NIY: 60970157

Penguji:

1. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D
2. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D
3. apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc., Ph.D

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Syifa Rakhmi Maulida

NIM : 2000023146

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Farmasi

Judul Tugas Akhir: Identifikasi Tren Faktor Genetik Pada Variasi Gen Yang Berpengaruh Terhadap Efek Samping Dan Efek Terapi Obat Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Pendekatan Bioinformatika

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar kesarjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, 16 Mei 2024



(Syifa Rakhmi Maulida)

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Syifa Rakhmi Maulida

NIM : 2000023146

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Farmasi

Judul Tugas Akhir: Identifikasi Tren Faktor Genetik Pada Variasi Gen Yang Berpengaruh Terhadap Efek Samping Dan Efek Terapi Obat Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Pendekatan Bioinformatika

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut (beri tanda pada kotak):

Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori Pusat Sumber Belajar Ahmad Dahlan

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 16 Mei 2024

Mengetahui,

Pembimbing



apt. Lalu Muhammad Irham, M.Fa.m., Ph.D

NIY: 60160916

Mahasiswa



Syifa Rakhmi Maulida

NIM: 2000023146

PERSEMBAHAN



“ Ya Tuhanku, lapangkanlah dadaku, dan mudahkanlah urusanku dan lepaskanlah kekakuan dari lidahku, supaya mereka mengerti perkataanku”

(Q.S Thaha: 25-28)

“Without anger or sadness, you won't be able to feel true happiness”

~Jeon Jungkook of BTS

Skripsi ini saya persembahkan kepada:

Orangtua tercinta Ibunda Aminah dan Ayahanda Ana Waryana

Terimakasih atas doa, dukungan, kasih sayang, cinta, perhatian yang Ibu dan Ayah berikan dari kecil hingga saat ini. Terimakasih atas pengorbanan kalian untuk menjadi orang tua hebat untuk memberikan yang terbaik untuk anak-anakmu.

Adikku tersayang M. Naufal Asyidqi

Terimakasih atas dukungan, doa, semangat dan hiburan yang diberikan.

Para sahabatku

Terimakasih para sahabatku yang telah memberikan motivasi, dukungan, doa, dan semangat yang diberikan. Terimakasih sudah menjadi sahabatku yang telah menemani, berjuang bersama, menghibur serta memberi bantuan.

Almamaterku tercinta

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puja dan puji syukur penulis haturkan kepada Allah SWT yang telah memberikan kemudahan, nikmat, rahmat serta syukur tanpa batas kehadirat-Nya. Tak lupa juga haturkan salam dan shalawat untuk teladan semesta junjungan kita Rasulullah SAW atas Ridha-Nya beserta segenap keluarga dan para sahabat beliau, *Amin*. Atas kehendak ijin Allah penulis dapat menyelesaikan tugas akhir skripsi yang berjudul "Identifikasi Tren Faktor Genetik Pada Variasi Gen yang Berpengaruh Terhadap Efek Samping Dan Efek Terapi Obat Diabetes Melitus Tipe 2 Menggunakan Pendekatan Bioinformatika". Disusun untuk melengkapi persyaratan dalam pencapaian gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) Program Studi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Penulis menyadari dalam penulisan ini bahwa, membutuhkan bantuan, arahan, bimbingan, dukungan, motivasi kritik, masukan, serta saran dari berbagai pihak. Dengan hal itu, pada kesempatan ini penulis ingin berterimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan nikmat, kemudahan, syukur atas karunia-Nya sehingga penulis telah menyelesaikan Skripsi ini dengan baik.
2. Pintu surgaku Ibunda Aminah dan Superhero panutaku Ayahanda Ana Waryana selaku kedua orang tua saya terimakasih sudah berjuang dan tak ada hentinya memberikan kasih sayang dengan penuh cinta dan selalu memberikan dukungan, doa, serta nasihat sehingga mampu menyelesaikan studinya sampai Sarjana.
3. Bapak Dr. Muchlas Arkanuddin, M.T., selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta.
4. Ibu Dr. Iis Wahyuningsih, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
5. Bapak apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, serta telah meluangkan waktunya sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. Ibu apt. Lolita M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji I yang telah bersedia untuk memberikan masukan, arahan, dan koreksi dalam pengerjaan Skripsi ini sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
7. Ibu apt. Imaniar Noor Faridah, M.Sc., Ph.D selaku dosen penguji II yang telah bersedia untuk memberikan masukan, arahan, dan koreksi dalam pengerjaan Skripsi ini sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. Ibu Dr. apt. Woro Supadmi, M.Sc selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, nasihat, dukungan serta doa dalam masa perkuliahan Sarjana.
9. Ibu dan Bapak Dosen yang telah memberikan ilmunya serta pengalaman dalam proses studi Sarjana ini. Semoga ilmu yang disampaikan bisa memberikan keberkahan kepada penulis. Serta para staff Tata Usaha dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
10. Penyemangtku, adik tercinta M. Naufal Asydaq dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan, doa dan kasih sayang dalam masa studi ini.
11. Sahabat seperjuangan, Nova Setiawati. Terimakasih telah berjuang bersama,

menemani dikala suka maupun duka, mengajarkan, menghibur, memberikan semangat dan mendengarkan keluh kesah serta terimakasih dukungan dan doanya sehingga penulis menyelesaikan Skripsi ini dengan baik.

12. Para partner satu bimbingan Rafna dan Dira yang telah memberikan masukan, saran, dukungan dan doa dalam proses Skripsi ini.
13. Para sahabat seperjuangan Nurma, Irna, Muji, Zulfani dan Restu yang telah memberikan dukungan, semangat, doa, motivasi, dan selalu menemani kapan pun saat menjalani perkuliahan.
14. Teman-teman seperjuangan Fakultas Farmasi Angkatan 2020 yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Semoga Allah SWT memberikan kemudahan, kelancaran, balasan terbaik yang telah membantu dalam masa studi ini.
15. *Last but not least*, kepada diri saya sendiri yaitu Syifa Rakhmi Maulida. Terimakasih sudah bertahan sejauh ini, terimakasih sudah selalu berusaha serta menjadi yang terbaik dalam masa studi ini. Terimakasih untuk selalu bangkit, berjuang, serta terimakasih untuk tidak menyerah sesulit apapun dalam penulisan skripsi ini dan bisa menyelesaikan semaksimal mungkin. Berbahagialah selalu. Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan terdapat kekurangan dan kesempurnaan hanya milik Allah. Semoga Skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca, bidang kefarmasian dan tentunya bagi penulis, *Amin*.

Yogyakarta, 16 Mei 2024



Syifa Rakhmi Maulida

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI	i
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES	iii
PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Diabetes Melitus Tipe 2	5
1. Definisi	5
2. Faktor Risiko	5
3. Etiologi	6
4. Patofisiologi	6
B. Terapi Diabetes Melitus	7
1. Obat Anti hiperglikemia Oral	7
2. Obat Anti hiperglikemia Suntik	10
C. Kejadian Efek Samping dan Peningkatan Efek Terapi	11
D. Farmakogenetik dan Farmakogenomik	12
E. <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>	13
F. Bioinformatika	13
G. <i>PharmGKB</i>	14

H. <i>HaploReg</i> v4.2	14
I. <i>Ensembl</i>	15
J. PENELITIAN RELEVAN	16
K. KERANGKA BERPIKIR	18
BAB 3 METODE PENELITIAN	20
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	20
B. Populasi dan Sampel Penelitian	21
C. Alat dan Bahan	21
D. Definisi Operasional	21
E. Prosedur Penelitian	24
F. Analisis data	25
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	27
A. Identifikasi Varian Gen yang Berpengaruh Terhadap Efek Samping dan Efek Terapi obat DMT2	27
B. Frekuensi alel terkait pengobatan penyakit DMT2 di beberapa populasi ..	32
C. Tren faktor genetik terhadap respon pengobatan DMT2	35
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	37
A. Kesimpulan	37
B. Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Berpikir.....	18
Gambar 2. Prosedur Penelitian.....	24
Gambar 3. Persentase distribusi frekuensi alel di beberapa populasi	33

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Relevan	16
Tabel 2. Varian Alel <i>missense</i> yang mengkode 6 gen	28
Tabel 3. Frekuensi alel pada masing-masing SNPs di beberapa populasi	32

DAFTAR SINGKATAN

ADIPOQ: *Adiponectin*

AFR: Afrika

AMR: Amerika

AQP2: *Aquaporin 2*

CAPN10: *Calpain 10*

DM: Diabetes Melitus

DMG: Diabetes Melitus Gestasional

DMT1: Diabetes Melitus Tipe 1

DMT2: Diabetes Melitus Tipe 2

DPP-4: *Dipeptylpeptidase-4*

EAS: *East asia*

EUR: *Europe*

FMO5: *Flavin Containing Dimethylaniline Monooxygenase 5*

GLP-1: *Glucagon-Like Peptide-1*

GLPR-1: *Glucagon-Like Peptide Receptor Agonist 1*

IGF2BP2: *Insulin Like Growth Factor 2 MRNA Binding Protein 2*

KCNQ1: *Pottasium Voltage-Gated Channel Subfamily Q*

LOE: *Level Of Evidence*

MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*

NBEA: *Neurobeachin*

NEUROD1: *Neurogenic Differentiations 1*

NOS1AP: *Nitric Oxide Synthase 1 Adaptor Protein*

PAX4: *Paired Box 4*

PGx: *Pharmacogenomic*

PLIN1: *Perilipin 1*

PPARA: *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alfa*

PPARG: *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*

PTPRD: Protein Tyrosine Phosphate Receptor Type D

SAS: South asia

SGLT-2: Sodium Glucose To Transporter-2

SLCO1B1: Solute Carrier Family Organic 1B1

SLC30A8: Solute Carrier Family 30 Member 8

SLC22A1: Solute Carrier Family 22 Member A1

SLC22A2: Solute Carrier Family 22 MemberA2

SLC22A3: Solute Carrier Family 22 Member A3

SLC47A1: Solute Carrier Family 47 Member A1

SNPs: Single Nucleotide Polymorphism

TCF7L2: Transcription Factor 7 Like 2

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data <i>PharmGKB</i>	44
Lampiran 2. Data <i>PharmGKB</i> yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.....	56
Lampiran 3. Obat yang tidak di <i>database PharmGKB</i>	57
Lampiran 4. Variasi Alel <i>missense</i> obat Repaglinide	57
Lampiran 5. Variasi Alel <i>missense</i> obat Metformin	57
Lampiran 6. Variasi Alel <i>missense</i> obat Rosiglitazone.....	58
Lampiran 7. Variasi Alel <i>missense</i> obat Pioglitazone.....	58
Lampiran 8. Variasi Alel <i>missense</i> obat Sitagliptine	58
Lampiran 9. Variasi Alel <i>missense</i> obat Liraglutide.....	58
Lampiran 10. Data <i>ensembl</i> Repaglinide	59
Lampiran 11. Data <i>ensembl</i> Metformin	59
Lampiran 12. Data <i>ensembl</i> Rosiglitazone	60
Lampiran 13. Data <i>ensembl</i> Pioglitazone	60
Lampiran 14. Data <i>ensembl</i> Sitagliptin.....	60
Lampiran 15. Data <i>ensembl</i> Liraglutide.....	61

INTISARI

Penderita diabetes melitus tipe 2 rentan memiliki masalah terkait pengobatannya, yang mempengaruhi efek samping dan efek terapi. Salah satunya yaitu faktor genetik diprediksikan berperan pada tubuh manusia terhadap respon obat dengan variasi gen yang berbeda. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui tren faktor genetik pada variasi gen terhadap efek samping dan efek terapi obat diabetes melitus tipe 2 melalui pendekatan bioinformatika.

Metode yang digunakan yaitu non eksperimental dengan memanfaatkan sumber data sekunder. Dengan kriteria inklusi *Single Nucleotide Polimorfism* (SNPs) yang mempengaruhi respon pengobatan dilihat pada bagian *phenotype categories* di *database PharmGKB*, SNPs *p-value* signifikan ($\leq 0,05$), SNPs *Level Of Evidence* 1A-4. Peneliti melakukan integrasi menggunakan *database* genomik *PharmGKB*, *HaploReg v4.2* dan *Ensembl*.

Melalui *database PharmGKB*, SNPs yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusif sebanyak 35 SNPs lalu diinput pada *HaploReg v4.2* dan diperoleh 7 SNPs varian *missense* yaitu dengan rs114202595 (*PAX4*), rs13266634 (*SLC30A8*), rs628031 (*SLC22A1*), rs4149056 (*SLCO1B1*), rs1801282 (*PPARG*), rs6923761 (*GLP1R*) dan rs10305420 (*GLP1R*). Distribusi frekuensi alel paling tinggi terhadap respon efek samping di populasi Amerika mengkode gen *SLC22A1*, sedangkan frekuensi alel paling tinggi terhadap respon efek terapi gen *PAX4* di populasi Asia Timur, gen *SLC30A8*, *SLCO1B1*, *PPARG* dan *GLP1R* di populasi Eropa.

Penelitian ini, tren faktor genetik memiliki peran lebih banyak terhadap efek terapi dibandingkan efek samping. Dari 7 SNPs yang *missense* terdapat 6 SNPs yang memiliki fenotipe efek terapi dan 1 SNPs memiliki fenotipe efek samping. Gen yang memiliki fenotipe terhadap efek terapi diantaranya yaitu *PAX4*, *SLC30A8*, *SLCO1B1*, *PPARG* dan *GLP1R*. Sedangkan gen yang memiliki fenotipe terhadap efek samping adalah *SLC22A1*.

Kata Kunci: Diabetes Melitus Tipe 2, Variasi Gen, Efek Samping, Efek Terapi, Bioinformatika

ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes mellitus are prone to treatment-related problems, which affect side effects and therapeutic effects. One of them is genetic factors predicted to play a role in the human body towards drug response with different gene variations. The purpose of this study is to determine the trend of genetic factors in gene variations on side effects and therapeutic effects of type 2 diabetes mellitus drugs through a bioinformatics approach.

The method used is non-experimental by utilizing secondary data sources. With the inclusion criteria of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) that affect the treatment response seen in the phenotype categories section in the PharmGKB database, SNPs p-value significant (≤ 0.05), SNPs Level Of Evidence 1A-4. We integrated the PharmGKB, HaploReg v4.2 and Ensembl genomic databases.

Through the PharmGKB database, 35 SNPs that met the inclusion and exclusion criteria were inputted into HaploReg v4. 2 and obtained 7 missense variant SNPs namely with rs114202595 (PAX4), rs13266634 (SLC30A8), rs628031 (SLC22A1), rs4149056 (SLCO1B1), rs1801282 (PPARG), rs6923761 (GLP1R) and rs10305420 (GLP1R). The highest allele frequency distribution for adverse response in the American population encodes the SLC22A1 gene, while the highest allele frequency for therapeutic response is the PAX4 gene in the East Asian population, SLC30A8, SLCO1B1, PPARG and GLP1R genes in the European population.

In this study, the trend was that genetic factors played a greater role in therapeutic effect than adverse effects. Of the 7 missense SNPs, 6 had a therapeutic effect phenotype and 1 had an adverse effect phenotype. Genes that have phenotypes for therapeutic effects include PAX4, SLC30A8, SLCO1B1, PPARG and GLP1R. While the gene that has a phenotype against side effects is SLC22A1.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Gene Variation, Side Effects, Therapeutic Effects, Bioinformatics