

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Surat Pengajuan dan Permohonan Judul

**UNIVERSITAS IMELDA MEDAN (UIM)**  
**PROGRAM STUDI FARMASI**  
Jln. Bilal No. 52 Kelurahan Pulo Brayon Darat I Kecamatan Medan Timur  
Kode Pos . 20239  
Telepon (061) 6610072 – 6631380 – 6630196 Fax. (061) 6618457  
<http://uimedan.ac.id>

---

**LEMBAR PERMOHONAN DAN PENGAJUAN JUDUL SKRIPSI**

Kepada  
Yang terhormat,  
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi  
Universitas Imelda Medan  
Di tempat.

Saya yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : TIARA AMALIA  
NIM : 2148201040  
No. Handphone : 082273625164  
Peminatan Penelitian : Farmasi Klinis Dan Komunitas  
Dosen Pembimbing : apt. Novycha Auliafendri, S.Farm., M.Si

Mengajukan judul penelitian skripsi saya yang berjudul :  
**Pengaruh Polimorfisme Gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap Efek Samping Penggunaan Metformin dan Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2: Tinjauan Literatur**

Demikian lembar permohonan dan pengajuan judul skripsi saya ini untuk ditindak lanjut dan disetujui kembali oleh Ketua Program Studi Sarjana Farmasi. Atas perhatiannya saya ucapkan terima kasih banyak.

Medan, 07 Juli 2025


Mengetahui,  
Dosen Pembimbing  
  
(apt. Novycha Auliafendri, S.Farm., M.Si)  
NIDN. 0113119402

Mengajukan,  
Mahasiswa  
  
(Tiara Amalia)  
NIM: 2148201040

Menyetujui,  
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi  
  
(Dina Maya Syari, S.Farm., M.Si., Apt)  
NIDN. 0119119004



## Lampiran 2. Surat Persetujuan Judul Skripsi



**UNIVERSITAS IMELDA MEDAN (UIM)**  
**PROGRAM STUDI FARMASI**  
Jln. Bilal No. 52 Kelurahan Pulo Brayon Darat I Kecamatan Medan Timur  
Kode Pos . 20239  
Telepon (061) 6610072 – 6631380 – 6630196 Fax. (061) 6618457  
<http://uimedan.ac.id>

---

**SURAT PERSETUJUAN JUDUL SKRIPSI**  
Medan, 08 Juli 2025

Hal : Persetujuan Judul Skripsi


Dengan hormat,

Sehubungan dengan surat yang saudara berikan pada tanggal 07 Juli 2025 Perihal tentang permohonan dan pengajuan judul skripsi yang saudara berikan kepada Program Studi Sarjana Farmasi untuk ditindaklanjuti, dengan ini kami sampaikan bahwa nama mahasiswa yang disebutkan di bawah ini telah **DISETUJUI** judul skripsinya. Adapun nama mahasiswa/i yang disebutkan adalah sebagai berikut :

Nama Mahasiswa : Tiara Amalia  
NIM : 2148201040  
Peminatan Penelitian : Farmasi Klinis dan Komunitas  
Dosen Pembimbing : apt. Novycha Auliafendri, S.Farm., M.Si  
Judul Skripsi :

**Pengaruh Polimorfisme Gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap Efek Samping Penggunaan Metformin dan Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 : Tinjauan Literatur**

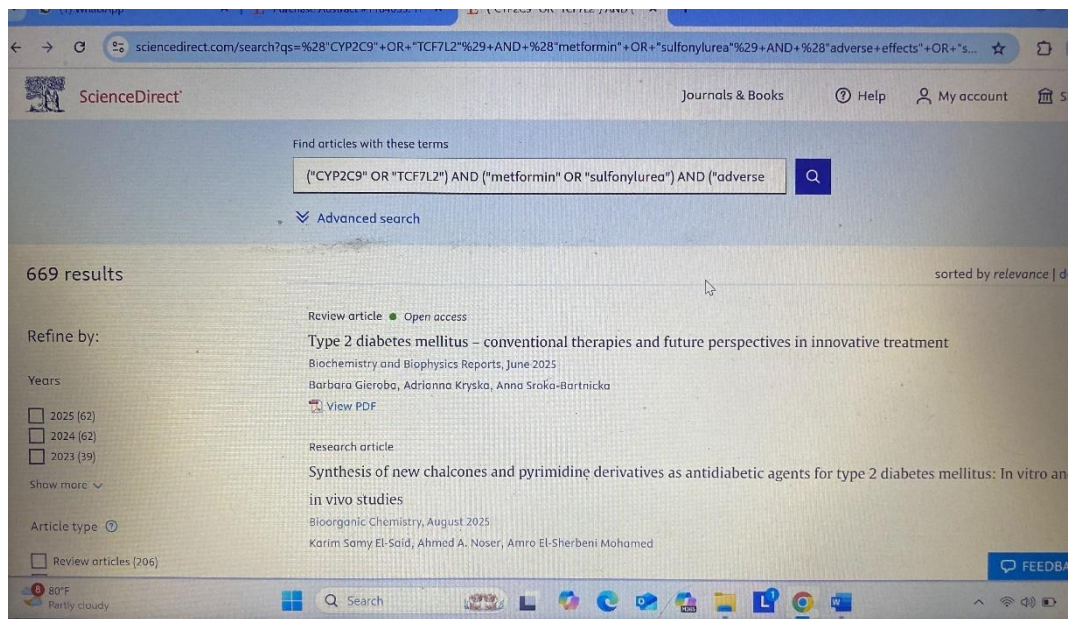
Demikian surat persetujuan ini kami sampaikan untuk digunakan hanya selama kegiatan tugas akhir saudara selesai. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

  
Ketua Program Studi S1 Farmasi  
(Dina Maya Syari, S.Farm., M.Si., Apt)  
NIDN : 0119119004

### Lampiran 3. Kartu Konsultasi Bimbingan

No	Tanggal	Keterangan	Tanda Tangan
1	10 Juni 2025	Konsultasi Judul Penelitian	[Signature]
2	18 Juni 2025	Acc Judul Proposal Penelitian	[Signature]
3	21 Juni 2025	Pengajuan Bab I	[Signature]
4	23 Juni 2025	Konsultasi Bab I	[Signature]
5	24 Juni 2025	Acc Bab I	[Signature]
6	25 Juni 2025	Konsultasi Bab II	[Signature]
7	26 Juni 2025	Acc Bab II	[Signature]
8	27 Juni 2025	Konsultasi Bab III	[Signature]
9	28 Juni 2025	Acc Bab III	[Signature]
10	30 Juni 2025	Perbaikan daftar isi	[Signature]
11	30 Juni 2025	Perbaikan Halaman	[Signature]
12	1 Juli 2025	Perbaikan daftar pustaka	[Signature]
13	4 Juli 2025	Konsultasi daftar isi	[Signature]
14	5 Juli 2025	Konsultasi daftar pustaka	[Signature]
15	7 Juli 2025	Acc Proposal	[Signature]
16	11 Juli 2025	Perbaikan revisi Bab I	[Signature]
17	16 Juli 2025	Acc Bab I	[Signature]
18	19 Juli 2025	Revisi Bab II	[Signature]
19	23 Juli 2025	Acc Bab II	[Signature]
20	26 Juli 2025	Revisi Bab III	[Signature]
21	30 Juli 2025	Acc Bab III	[Signature]
22	2 Agustus 2025	Konsultasi Bab IV	[Signature]
23	9 Agustus 2025	Acc Bab IV	[Signature]
24	22 Agustus 2025	Konsultasi Bab V	[Signature]
25	30 Agustus 2025	Acc Bab V	[Signature]
26	11 September 2025	Konsultasi Abstrak	[Signature]
27	15 September 2025	Acc Abstrak	[Signature]
28	20 September 2025	Perbaikan daftar isi, lampiran	[Signature]
29	28 September 2025	Acc Sidang	[Signature]
30			
31			

## Lampiran 4. Hasil Kata Kunci Boolean Pada Database *ScienceDirect*



The screenshot shows the ScienceDirect search interface. The search bar contains the Boolean query: `("CYP2C9" OR "TCF7L2") AND ("metformin" OR "sulfonylurea") AND ("adverse"`. The search results page displays 669 results, sorted by relevance. On the left, there are filters for 'Refine by:', 'Years' (2025: 62, 2024: 62, 2023: 39), and 'Article type' (Review articles: 206). The main content area shows two results:

- Review article** (Open access): **Type 2 diabetes mellitus – conventional therapies and future perspectives in innovative treatment**, *Biochemistry and Biophysics Reports*, June 2025, by Barbara Gieroba, Adrianna Kryska, Anna Sroka-Bartnicka. Includes a [View PDF](#) link.
- Research article**: **Synthesis of new chalcones and pyrimidine derivatives as antidiabetic agents for type 2 diabetes mellitus: In vitro and in vivo studies**, *Bioorganic Chemistry*, August 2025, by Karim Samy El-Said, Ahmed A. Noser, Amro El-Sherbeni Mohamed.

The Windows taskbar at the bottom shows the system tray with a search bar, weather (80°F, Partly cloudy), and various application icons.

## Lampiran 5. Hasil Kata Kunci Boolean Pada Database *Pubmed*

PubMed®

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY CUSTOM FILTERS 10 results

RESULTS BY YEAR

PUBLICATION DATE

- 1 year
- 5 years

1  **The Genetics of Adverse Drug Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review.**  
Cite Baye AM, Fanta TG, Siddiqui MK, Dawed AY.  
Front Genet. 2021 Jun 14;12:675053. doi: 10.3389/fgene.2021.675053. eCollection 2021.  
PMID: 34194474 Free PMC article.  
Here, we conducted a systematic review to comprehensively examine and synthesize the effect of genetic polymorphisms on the incidence of ADRs of oral glucose-lowering drugs in people with **type 2 diabetes**. Methods: A literature search was made to identify arti ...

2  **Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms.**  
Cite Aquilante CL.  
Front Genet. 2021 Jun 14;12:675053. doi: 10.3389/fgene.2021.675053. eCollection 2021.

78°F 10:49 PM 8/1/2025

## Lampiran 6. Hasil Kata Kunci Boolean Pada Database *Google Scholar*

The screenshot shows the Google Scholar search results page. The search query is: **("CYP2C9" OR "TCF7L2") AND ("gene polymorphism" OR "genetic polymorp"**. The results are filtered to show 693 articles. The left sidebar contains filters for time range (Any time, Since 2025, Since 2024, Since 2021, Custom range...), sorting (Sort by relevance, Sort by date), type (Any type, Review articles), and checkboxes for 'include patents', 'include citations', and 'Create alert'. The main content area displays four search results:

- The genetics of adverse drug outcomes in type 2 diabetes: a systematic review** [PDF] frontiersin.org  
AM Baye, TG Fanta, MK Siddiqui, AY Dawed - *Frontiers in genetics*, 2021 - frontiersin.org  
... of research on **genetic polymorphism** and **adverse effects** associated ... studies of ADRs in **type 2 diabetes** that have been ... OCT1 and **metformin** induced GI intolerance, **CYP2C9** and SU-...  
☆ Save 📄 Cite Cited by 20 Related articles All 9 versions
- An overview of the pharmacogenetics of sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus** [PDF] ekb.eg  
B Aljabali, D Joujeh - *Journal of Advanced Pharmacy* ..., 2024 - aprh.journals.ekb.eg  
... for all patients or may lead to diverse **side effects** that restrict their use. Factors such as age, ... **(TCF7L2) gene polymorphism** rs12255372 and glycaemic control in **type 2 diabetes mellitus**. ...  
☆ Save 📄 Cite Cited by 1 Related articles All 4 versions
- Genetics of drug response in type 2 diabetes** [PDF] researchgate.net  
I Tkáč - *Current Diabetes Reports*, 2015 - Springer  
... help in the adjustment of drug doses to reduce severe **side effects**, as well as to make better ... **TCF7L2** rs12255372 (G/T) and rs7903146 (C/T) gene variants and response to **sulfonylurea** ...  
☆ Save 📄 Cite Cited by 12 Related articles All 6 versions
- Pharmacogenomics of sulfonylureas in type 2 diabetes mellitus; a systematic review** [PDF] nih.gov  
L Karkhaneh, O Tabatabaei-Malazy... - *Journal of Diabetes & ...*, 2022 - Springer  
... Also, studies on combination therapy of SFUs with **metformin** ... slower in carriers of **CYP2C9\*2**

## Lampiran 7. Hasil Kata Kunci Boolean Pada Database *Semantic Scholar*

SEMANTIC SCHOLAR ("adverse effects" OR "side effects") AND ("diabetes mellitus" OR "type 2 diabetes"). Sedangkan pada PubMed, Google Scholar, dan Semantic Scholar yaitu ("CYP2C9" OR "TCF7L2") AND ("gene polymorphism" OR "genetic polymorphism") AND ("metformin" OR "sulfonylurea") AND ("adverse effects" OR "side effects") AND ("diabetes mellitus" OR "type 2 diabetes")

Fields of Study Date Range Has PDF Sort by Relevance

**Punic acid: A potential compound of pomegranate seed oil in Type 2 diabetes mellitus management**  
Y. Khajebishak L. Payahoo M. Alivand B. Alipour Medicine Journal of Cellular Physiology  
14 October 2018  
TLDR A novel nutraceutical, Punic acid (PA)—the main ingredient of pomegranate seed oil (PSO) that has potential therapeutic effects in T2DM—has been investigated and represented the related mechanisms involved in the management of T2 DM. Expand

By clicking accept or continuing to use the site, you agree to the terms outlined in our [Privacy Policy](#), [Terms of Service](#), and [Dataset License](#) ACCEPT & CONTINUE

## Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian



**Lampiran 9. Jurnal Hasil Seleksi Literature Review**

No	Peneliti	Judul	Tujuan	Desain	Sampling	Hasil Penelitian	Simpulan dan Saran
1	Ratih Dewi Yudhani, 2015	Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes	Mengkaji dan memahami pengaruh variasi genetik CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap respons terapeutik serta efek samping obat sulfonilurea dan metformin dalam pengobatan diabetes mellitus tipe 2.	Systematic review	Sampling yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan tinjauan literatur dan hasil penelitian terdahulu.	Hasil penelitian dalam jurnal ini menunjukkan bahwa variasi genetik pada CYP2C9 dan TCF7L2 berpengaruh signifikan terhadap respons terapi obat sulfonilurea pada penderita diabetes tipe 2. Individu yang membawa allele *2 dan *3 pada CYP2C9 cenderung mengalami metabolisme yang lebih lambat, sehingga membutuhkan dosis lebih rendah dan memiliki peluang lebih tinggi untuk mencapai target HbA1c, tetapi juga berisiko mengalami hipoglikemia yang lebih sering atau berat. Sementara itu, variasi pada gen TCF7L2, khususnya genotipe CC, dikaitkan dengan respons terapi	Polimorfisme pada gen CYP2C9, khususnya *2 dan *3, berpengaruh pada metabolisme sulfonilurea, di mana individu dengan varian ini membutuhkan dosis lebih rendah dari obat tersebut dan cenderung mencapai target glycemic dengan lebih baik. Namun, mereka juga berisiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia ringan hingga berat akibat metabolisme yang terlambat.

						yang lebih baik terhadap sulfonilurea, termasuk penurunan kadar HbA1c dan glukosa puasa yang lebih signifikan.	
2	Singh <i>et al.</i> , 2016	Pharmacogenetic Studies Update in Type 2 Diabetes Mellitus	Meninjau dan mendeskripsikan pengaruh variasi genetik, khususnya pada gen CYP2C9 dan TCF7L2, terhadap respons terapeutik dan efek samping dari penggunaan oral antidiabetik, seperti sulfonilurea dan metformin, pada pasien dengan diabetes tipe 2.	Systematic Review	Sampling pada penelitian ini melakukan pemilihan dan pengumpulan data dari berbagai sumber penelitian yang relevan melalui pencarian database dan studi literatur yang memenuhi kriteria tertentu.	Menurut penelitian dalam jurnal tersebut, variabel genetik memainkan peran penting dalam respons individu terhadap pengobatan diabetes tipe 2, khususnya terkait dengan gen CYP2C9 dan TCF7L2. Variasi dalam gen CYP2C9 mempengaruhi metabolisme sulfonilurea, seperti glibenclamide dan glimepiride, sehingga dapat mempengaruhi efektivitas dan risiko efek samping seperti hipoglikemia. Sementara itu, polimorfisme pada gen TCF7L2 diketahui berhubungan dengan respons terhadap metformin, dimana	Genetika CYP2C9 dan TCF7L2 memiliki pengaruh signifikan terhadap respons terapeutik dan efek samping dari penggunaan sulfonilurea dan metformin pada pasien dengan T2DM.

						<p>individu dengan variasi tertentu menunjukkan peningkatan kemungkinan respons terhadap pengobatan serta kemungkinan mengurangi risiko efek samping yang berkaitan dengan penggunaan obat ini. Dengan demikian, kedua gen ini berperan sebagai penentu penting dalam personalisasi terapi, memungkinkan penyesuaian dosis untuk memaksimalkan manfaat dan meminimalkan efek samping dari sulfonilurea dan metformin pada pasien diabetes tipe 2.</p>	
3	Ding <i>et al.</i> , 2018	Meta-analysis of association between TCF7L2 polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus	Mengevaluasi dan mengonfirmasi hubungan antara polimorfisme rs7903146 pada gen	Meta-analisis	Sampling pada penelitian ini dilakukan melalui pengumpulan data dari studi-studi	Hasil penelitian menunjukkan bahwa polimorfisme TCF7L2, khususnya rs7903146, berhubungan signifikan dengan respons pengobatan diabetes mellitus tipe 2, terutama	Berdasarkan hasil studi yang ada, disarankan agar penilaian genetik terhadap polimorfisme TCF7L2, terutama rs7903146,

			TCF7L2 dan risiko perkembangan diabetes tipe 2 di berbagai populasi etnis dan memberikan bukti yang lebih kuat dan komprehensif tentang asosiasi genetik tersebut.		yang telah dipublikasikan yang memenuhi kriteria inklusi tertentu.	terhadap agen-agen oral seperti metformin dan sulfonilurea. Beberapa studi menemukan bahwa individu dengan genotipe tertentu pada TCF7L2 cenderung menunjukkan resistensi terhadap efektivitas metformin, sementara respons terhadap sulfonilurea dapat dipengaruhi oleh variasi genetik ini, mempengaruhi tingkat kontrol glukosa darah. Oleh karena itu, keberadaan polimorfisme TCF7L2 dapat menjadi faktor genetik yang penting dalam personalisasi pengobatan diabetes, sehingga pengelolaan terapi harus mempertimbangkan profil genetik pasien untuk meningkatkan hasil pengobatan dan mengurangi risiko komplikasi.	dipertimbangkan sebagai faktor pendukung dalam menentukan pilihan pengobatan diabetes mellitus tipe 2. Penggunaan pengujian genetik dapat membantu mengidentifikasi pasien yang mungkin kurang merespons metformin dan lebih cocok diberikan sulfonilurea, sehingga pengelolaan terapi menjadi lebih personalisasi dan efektif.
--	--	--	--	--	--	---	---

4	Heo & Choi, 2019	Current Progress in Pharmacogenetics of Second-line Antidiabetic Medications: Towards Precision Medicine for Type 2 Diabetes	mengkaji dan memahami peran serta pengaruh variasi genetik gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap respons pengobatan dan risiko terkena diabetes tipe 2.	Systematic Review dan Meta-analisis	Sampling pada penelitian terkait farmakogenetik antibiotik diabetes tipe 2 terutama dilakukan melalui studi literatur dan analisis data dari berbagai studi klinis serta penelitian genetik yang telah ada.	Hasil penelitian yang dipaparkan dalam jurnal tersebut, terdapat pengaruh signifikan dari variasi gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap respons pasien terhadap pengobatan dengan sulfonilurea dan metformin. Variasi gen CYP2C9, yang berperan dalam metabolisme obat, dapat mempengaruhi kadar plasma dan efektivitas sulfonilurea, serta berhubungan dengan risiko efek samping seperti hipoglikemia akibat metabolisme yang lebih lambat pada individu dengan alel tertentu. Sedangkan, gen TCF7L2 yang berperan dalam regulasi insulin dan fungsi Beta sel, menunjukkan bahwa varian tertentu, seperti rs7903146, dapat mempengaruhi respons glikemik terhadap	Variasi genetik pada TCF7L2 dan CYP2C9 memiliki pengaruh signifikan terhadap patogenesis, respons pengobatan, dan manajemen diabetes tipe 2. Polimorfisme pada TCF7L2, khususnya rs7903146, dapat mempengaruhi mekanisme insulin dan efektivitas terapi dengan agonis GLP-1 serta mengakibatkan resistensi insulin yang lebih tinggi, sehingga penting dipertimbangkan dalam pengoptimalan terapi individu. Sementara itu,
---	------------------	--	--	-------------------------------------	---	--	--

						metformin dan sulfonilurea, serta meningkatkan risiko efek samping seperti gangguan pencernaan atau ketidakcukupan pengendalian glukosa. Oleh karena itu, variasi genetik ini memiliki potensi sebagai biomarker untuk mempersonalisasi pengobatan dan memitigasi risiko efek samping pada terapi diabetes tipe 2.	variasi pada CYP2C9 memainkan peran krusial dalam metabolisme obat sulfonilurea, di mana perbedaan genetik dapat menyebabkan variasi keberhasilan pengobatan dan risiko efek samping.
5	(Dujic et al., 2019)	Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes	Tujuan dari penelitian dalam jurnal ini adalah untuk mengeksplorasi pengaruh genotipe TCF7L2 rs7903146 terhadap respons terapi metformin	Studi Kohort	Sampel dalam penelitian ini sebanyak 86 pasien yang dipilih berdasarkan kriteria tertentu.	Hasil penelitian dalam jurnal ini memfokuskan pada pengaruh gen TCF7L2 rs7903146 terhadap respons terapi metformin pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis. Penelitian menunjukkan bahwa keberadaan alel T pada gen tersebut berkaitan dengan respons glikemik yang lebih baik,	Penelitian ini menunjukkan bahwa gen TCF7L2 rs7903146 berpengaruh terhadap respons terhadap pengobatan metformin pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang baru

			pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang baru didiagnosis.			termasuk penurunan kadar insulin puasa, indeks HOMA-IR, dan kadar glukosa puasa setelah 6 hingga 12 bulan terapi. Secara khusus, pengguna dengan genotipe TT menunjukkan penurunan glukosa puasa yang lebih signifikan dibandingkan dengan genotipe CC, menandakan bahwa gen ini mempengaruhi efektivitas metformin dalam mengelola kadar gula darah. Selain itu, studi ini juga mencatat efek samping akibat penggunaan metformin, seperti gangguan gastrointestinal yang menyebabkan penghentian pengobatan pada beberapa pasien dalam awal pengobatan.	didiagnosis.
6	(Saber et al., 2020)	The Effect of CYP2C9 Genotype	Untuk menyelidiki pengaruh	Observasi onal cross-sectional	Sampling pada penelitian ini	Hasil penelitian menunjukkan bahwa keberadaan gen CYP2C9	Variasi genetik pada CYP2C9, khususnya

		<p>Variants in Type 2 Diabetes on the Pharmacological Effectiveness of Sulfonylureas, Diabetic Retinopathy, and Nephropathy</p>	<p>variasi genetik pada gen CYP2C9 terhadap efektivitas farmakologis sulfonilurea dalam pengelolaan diabetes tipe 2 (T2D)</p>		<p>dilakukan dengan pengambilan 80 pasien penderita diabetes tipe 2 (T2D) yang genotipnya dianalisis menggunakan metode PCR-RFLP.</p>	<p>*3 secara signifikan memengaruhi kadar plasma sulfonilurea, seperti glibenklamid dan gliclazide, dengan pasien yang membawa alel *3 menunjukkan konsentrasi obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan genotipe lain. Selain itu, pasien dengan genotipe varian CYP2C9, terutama *2 dan *3, mengalami tingkat hipoglikemia yang lebih tinggi, dengan sekitar 75,9% dari mereka mengalami kejadian hipoglikemia, sementara tidak ditemukan pada pasien dengan genotipe wild-type CYP2C9*1. Temuan ini menegaskan bahwa variant gen CYP2C9 meningkatkan risiko efek samping serius seperti hipoglikemia saat menggunakan sulfonilurea, sehingga pemantauan</p>	<p>keberadaan alel *2 dan *3, berpengaruh signifikan terhadap kadar plasma sulfonilurea dan risiko mengalami hipoglikemia pada pasien T2D.</p>
--	--	---	---	--	---	---	--

						genetik sebelum pengobatan dapat membantu menyesuaikan dosis dan meningkatkan keamanan terapi .	
7	(Naja et al., 2020)	Rs622342 in SLC22A1, CYP2C9*2 and CYP2C9*3 and Glycemic Response in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Metformin/Sulfonylurea Combination Therapy: 6-Month Follow-Up Study	Mengkaji pengaruh polimorfisme genetik, khususnya gen *CYP2C9 varian 13, terhadap efektivitas terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea pada pasien Diabetes Mellitus tipe 2 dengan menilai respons penurunan kadar HbA1c yang lebih optimal pada individu	Studi kohort	Sampling dilakukan dengan cara purposive sampling, yaitu pemilihan subjek berdasarkan kriteria tertentu yang relevan dengan tujuan penelitian.	Hasil penelitian dalam jurnal tersebut, ditemukan bahwa gen CYP2C9, khususnya varian 13, memiliki pengaruh positif terhadap respons terapeutik terhadap kombinasi terapi metformin dan sulfonilurea, dengan individu yang membawa varian ini menunjukkan penurunan HbA1c yang lebih optimal. Sebaliknya, keberadaan variasi gen TCF7L2 tidak secara langsung disebutkan mempengaruhi efektivitas terapi ini, namun secara umum gen ini dikenal terkait dengan kerentanan terhadap resistensi insulin dan respons agen	Gen CYP2C9, khususnya varian *13, berperan penting dalam meningkatkan respons terapeutik terhadap terapi kombinasi metformin dan sulfonilurea, di mana individu pembawa varian tersebut mengalami penurunan kadar HbA1c yang lebih optimal dibandingkan dengan individu tanpa varian ini.

			dengan varian tersebut.		<p>antihyperglykemik. Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa variabel genetik CYP2C9 juga berperan dalam mempengaruhi efek samping dari sulfonilurea, di mana individu dengan varian 13 cenderung mengalami peningkatan respons terhadap obat tersebut karena aktivitas enzim yang lebih rendah, yang dapat meningkatkan kadar obat dalam darah dan berpotensi meningkatkan risiko hipoglikemia. Dengan demikian, variasi genetik CYP2C9 dan TCF7L2 dapat mempengaruhi tidak hanya efektivitas pengobatan tetapi juga potensi efek samping, sehingga menegaskan pentingnya pendekatan terapi yang dipersonalisasi berdasarkan profil genetik</p>	
--	--	--	-------------------------	--	--	--

						untuk memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko terapi diabetes.	
8	(Makwa et al., 2021)	Variation of CYP2C9 Gene and Glycemic Control in Diabetic Patients: A Literature Review	Tujuan dari jurnal penelitian ini adalah untuk menentukan variasi gen CYP2C9 pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dan mengkaji hubungannya dengan pengendalian glikemik. Penelitian ini bertujuan untuk memahami pengaruh genetik, khususnya polimorfisme CYP2C9,	Literature Review	Sampling yang digunakan adalah convenience sampling, yaitu pengambilan sampel berdasarkan ketersediaan dan kemudahan akses terhadap pasien yang memenuhi kriteria penelitian	Hasil penelitian dari berbagai studi dalam jurnal ini, diketahui bahwa variasi genetik CYP2C9, terutama allele CYP2C92 dan CYP2C93, berpengaruh terhadap respons terapi dan risiko efek samping pada pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 yang menggunakan obat oral seperti glibenklamide dan glimepiride. Pasien dengan genotipe tersebut cenderung menunjukkan kontrol glikemik yang lebih baik, seperti penurunan kadar HbA1c dan FBG yang lebih signifikan, namun mereka juga memiliki risiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia. Sebaliknya,	variasi genetik CYP2C9 berperan penting dalam respons terapi dan pengendalian kadar glukosa pada pasien diabetes mellitus tipe 2, dimana genotipe tertentu seperti *1/*2 dan *1/*3 dikaitkan dengan keberhasilan pengendalian glikemik yang lebih baik, sedangkan genotipe *1/*1 cenderung terkait dengan pengendalian yang tidak optimal. Oleh karena itu, pemahaman

			terhadap respons terapi antidiabetik oral dan pengendalian kadar gula darah pada pasien diabetes tipe 2			pasien dengan genotipe normal CYP2C9*1/*1 biasanya membutuhkan dosis yang lebih tinggi dan berisiko lebih kecil terhadap hipoglikemia.	mengenai polimorfisme CYP2C9 dapat menjadi faktor penting dalam personalisasi pengobatan diabetes guna meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko efek samping.
9	(Baye et al., 2021)	The Genetics of Adverse drug Outcomes in Type 2 Diabetes: A Sytematic Review	Untuk melakukan tinjauan sistematis terhadap hubungan antara variasi genetik dan kejadian efek samping obat pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.	Sytematic Review	Sampling dilakukan melalui proses seleksi studi yang memenuhi kriteria inklusi tertentu dari literatur yang tersedia.	Hasil penelitian dalam jurnal ini menunjukkan bahwa variasi genetik pada CYP2C9, khususnya alel *2 (rs1799853) dan *3 (rs1057910), berhubungan dengan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi pada pengguna sulfonilurea, karena gen ini mempengaruhi aktivitas enzim CYP2C9 yang bertanggung jawab dalam metabolisme obat tersebut. Sementara itu,	Variasi genetik pada gen yang mengkode transporter dan enzim metabolisme obat berperan dalam kejadian efek samping tertentu, seperti gangguan gastrointestinal terkait metformin dan hipoglikemia yang diinduksi oleh sulfonilurea.

						<p>gen TCF7L2 diketahui berperan dalam regulasi insulin dan metabolisme glukosa, namun dalam konteks efek samping obat, penelitian ini lebih menekankan pada peran gen CYP2C9. Untuk metformin, variasi pada gen transporter seperti SLC22A1 (OCT1) dan SLC29A4 (PMAT) memiliki hubungan yang lebih kuat dengan kejadian efek samping gastrointestinal, di mana alel dengan fungsi rendah meningkatkan risiko gangguan pencernaan.</p>	
10	(Karkhaneh et al., 2022)	Pharmacogenomics of sulfonylureas in Type 2 Diabetes Mellitus; a systematic review	Meninjau secara sistematis hubungan antara variasi genetik (seperti SNPs dan gen tertentu) dan	Systematic review	Proses pengambilan sampel dilakukan melalui metode seleksi studi yang sesuai dengan	Hasil penelitian yang dikaji dalam jurnal tersebut, gen CYP2C9 dan TCF7L2 keduanya menunjukkan pengaruh yang berbeda terhadap respons terapi sulfonilurea pada pasien diabetes Tipe 2. Variasi genetik pada	Respons terhadap pengobatan sulfonilurea pada pasien diabetes tipe 2 dipengaruhi oleh variasi genetik, terutama pada gen CYP2C9 dan TCF7L2. Variasi

			<p>respons terapeutik terhadap sulfonilurea (SFU) pada pasien diabetes tipe 2 (T2DM).</p>	<p>kriteria inklusi dan eksklusi tertentu.</p>	<p>CYP2C9 berperan dalam mempengaruhi metabolisme sulfonilurea, di mana varian tertentu seperti CYP2C9*3 dikaitkan dengan penurunan metabolisme obat, sehingga meningkatkan risiko efek samping seperti hipoglikemia yang lebih berat pada pasien dengan varian ini. Sebaliknya, variabel genetik TCF7L2, yang terkait dengan regulasi glukosa dan fungsi sel <math>\beta</math> pankreas, menunjukkan asosiasi dengan keberhasilan terapi, namun juga berkaitan dengan risiko kegagalan terapeutik serta peningkatan kejadian efek samping tertentu seperti hipoglikemia, terutama pada individu dengan varian rs12255372 TT yang lebih rentan terhadap</p>	<p>SNP pada CYP2C9, seperti *2 dan *3, secara konsisten terkait dengan perubahan metabolisme obat dan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi, sehingga mempengaruhi dosis dan efektivitas terapi.</p>
--	--	--	---	--	--	--

						respons yang buruk terhadap sulfonilurea. Perbedaan efek samping ini memperlihatkan bahwa variasi genetik dapat mempengaruhi tidak hanya efektivitas pengobatan tetapi juga profil risiko dari pengobatan sulfonilurea, sehingga pendekatan personalized medicine perlu dipertimbangkan untuk meminimalkan efek samping dan meningkatkan respons terapi pada pasien dengan latar belakang genetik tertentu.	
11	(Susilawati et al., 2023)	Review of the Case Reports on Metformin, Sulfonylurea, and Thiazolidinedione, Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Patients	Untuk melakukan tinjauan mengenai terapi penggunaan metformin, sulfonilurea, dan	Systematic Review	sampling pada penelitian ini bersifat non-probabilistik dan berbasis purposive, yaitu pemilihan	Berdasarkan hasil penelitian dalam jurnal ini, terdapat pengaruh signifikan dari gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap respons terapi serta efek samping yang muncul dari penggunaan sulfonilurea dan	Metformin tetap menjadi terapi line pertama yang paling umum digunakan untuk pengelolaan diabetes mellitus tipe 2, karena kemampuannya

			<p>thiazolidinedione pada pasien diabetes mellitus tipe 2,serta memahami efek samping dan faktor genetik terhadap pengobatan.</p>		<p>kasus-kasus tertentu yang memenuhi syarat dan relevan untuk tujuan studi literatur tersebut.</p>	<p>metformin pada pasien diabetes tipe 2. Gen CYP2C9, yang berperan dalam metabolisme sulfonilurea, dapat mempengaruhi kecepatan metabolisme obat tersebut, sehingga individu dengan varian gen tertentu mungkin mengalami peningkatan risiko hipoglikemia akibat metabolisme yang lambat. Sementara itu, gen TCF7L2 diketahui berhubungan dengan regulasi sekresi insulin dan sensitivitas insulin, yang berdampak pada efektivitas metabolisme glukosa dan respons terhadap metformin. Variasi genetik pada TCF7L2 dapat menyebabkan respons tidak optimal terhadap metformin, serta meningkatkan</p>	<p>dalam meningkatkan sensitivitas insulin dan mengendalikan kadar glukosa darah. Selain itu, sulfonilurea dan thiazolidinedione digunakan sebagai pilihan alternatif, terutama pada pasien yang tidak toleran terhadap metformin.</p>
--	--	--	---	--	---	---	--

						<p>kemungkinan efek samping seperti gangguan gastrointestinal. Oleh karena itu, pemahaman terhadap profil genetik ini penting untuk meningkatkan personalisasi terapi diabetes, meminimalkan risiko efek samping, dan meningkatkan keberhasilan pengendalian kadar glukosa darah.</p>	
12	(Naesa & Joujhe, 2024)	The Glucoregulatory Mechanisms, Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus	Mengkaji hubungan antara variasi genetik, khususnya polimorfisme gen tertentu seperti SL2A2 dan lainnya, dengan respons terhadap pengobatan metformin pada pasien	Observasi cross-sectional	Sampling pada penelitian ini menggunakan pendekatan studi observasional dengan desain potong lintang (cross-sectional), yang melibatkan pengambilan	Berdasarkan hasil penelitian yang dikutip dari jurnal tersebut, hubungan antara gen CYP2C9 dan gen TCF7L2 terhadap respons terhadap obat sulfonilurea dan metformin telah menjadi fokus utama dalam studi farmakogenetik diabetes mellitus tipe 2. Variasi genetik dalam CYP2C9, yang berperan penting dalam metabolisme sulfonilurea, dapat	Gen CYP2C9 dan TCF7L2 berpengaruh signifikan terhadap respons terapeutik serta efek samping dari pengobatan dengan sulfonilurea dan metformin pada pasien diabetes tipe 2. Variasi genetik pada CYP2C9 dapat memodulasi metabolisme dan

			diabetes mellitus tipe 2.		data dari pasien diabetes tipe 2 secara serentak untuk menganalisis hubungan antara faktor genetik dan respons terapi.	mempengaruhi kadar obat dalam plasma dan consequently respons klinis serta risiko efek samping seperti hipoglikemia. Sementara itu, polimorfisme pada gen TCF7L2 diketahui memiliki hubungan yang signifikan terhadap respons terhadap metformin, di mana variasi tertentu bisa menurunkan efektivitas pengendalian glikemik serta meningkatkan kemungkinan efek samping gastrointestinal. Dengan demikian, keberadaan variasi genetik ini berperan penting dalam menentukan keberhasilan terapi dan profil efek samping dari kedua obat tersebut, menegaskan pentingnya pengujian genetik guna mengoptimalkan	keefektifan sulfonilurea, sehingga mempengaruhi tingkat glukosa darah dan potensi terjadinya efek samping seperti hipoglikemia.
--	--	--	---------------------------	--	--	--	---

						pengobatan individual dan meminimalisir komplikasi.	
13	(Aljabali, 2024)	An Overview of the Pharmacogenetics of Sulfonylurea in Type 2 Diabetes Mellitus	Tujuan utama dari penelitian dalam jurnal ini adalah untuk menilai pengaruh polymorfisme gen CYP2C9 terhadap respons terapi sulfonylurea pada pasien dengan diabetes tipe 2 serta untuk memahami hubungan antara varian genetik CYP2C9 dengan keberhasilan pengobatan, risiko hipoglikemia, serta	Sytematic review	Sampel pada penelitian ini diambil dengan menggunakan metode purposive atau consecutive sampling dengan kriteria pasien diabetes mellitus yang menjalani terapi sulfonylurea.	Hasil penelitian menunjukkan bahwa gen CYP2C9 memegang peranan penting dalam menentukan respons terapi sulfonylurea pada pasien diabetes tipe 2. Polimorfisme seperti CYP2C92 dan CYP2C93 telah dikaitkan dengan penurunan aktivitas enzim CYP2C9, yang berdampak pada peningkatan konsentrasi plasma sulfonylurea dan risiko hipoglikemia. Beberapa studi, termasuk meta-analisis dan penelitian populasi tertentu, mengindikasikan bahwa pasien dengan variasi CYP2C9 tersebut memiliki kemungkinan lebih besar mengalami efek samping hipoglikemik, serta respons yang lebih baik	Kesimpulan dari jurnal ini menunjukkan bahwa polymorfisme gen CYP2C9, khususnya varian seperti CYP2C9 *2 dan *3, berpengaruh signifikan terhadap respons terapeutik dan risiko hipoglikemia pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang menjalani terapi sulfonylurea. Variasi genetik ini dapat mempengaruhi metabolisme obat sehingga mempengaruhi efektivitas pengobatan dan

			kemungkinan respons individual terhadap pengobatan tersebut.			terhadap dosis obat yang lebih rendah.	kejadian efek samping seperti hipoglikemia.
14	(Teerawatta napong et al., 2024)	The effects of transcription factor 7 -like 2 rs7903146 and paired box 4 rs2233580 variants associated with type 2 diabetes on the therapeutic efficacy of hypoglycemic agents	Untuk menentukan hubungan antara polimorfisme gen TCF7L2 rs7903146 dan PAX4 rs2233580 dengan respons terapeutik terhadap pasien diabetes mellitus tipe 2.	Studi kohort	Sampel terdiri dari 526 pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa variabel genetik pada TCF7L2 rs7903146 dan PAX4 rs2233580 (R192H) memiliki pengaruh signifikan terhadap respons terapi pada pasien diabetes tipe 2. Pasien yang membawa genotipe TCF7L2 (C/T dan T/T) menunjukkan penurunan kadar fasting plasma glucose (FPG) yang lebih baik saat diobati dengan biguanida, sedangkan mereka yang membawa genotipe G/G pada PAX4 rs2233580 menunjukkan respons yang lebih baik terhadap sulfonilurea, dengan penurunan FPG	varian genetik TCF7L2, khususnya rs7903146, memiliki pengaruh signifikan terhadap respons terapeutik terhadap agen hipoglikemik pada pasien diabetes tipe 2, seperti pengaruhnya terhadap penurunan kadar FPG saat menggunakan biguanida.

						yang lebih signifikan.	
15	(Hidayati et al., 2025a)	Effect of Gene Polymorphisms on Oral Antidiabetic Drug Response in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Mengkaji dan mengulas pengaruh polimorfisme gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap respons terapi obat sulfonilurea dan metformin pada pasien diabetes tipe 2, serta menilai dampaknya terhadap efektivitas pengobatan dan munculnya efek samping.	Systematic Literature review	Pengambilan sampel dilakukan melalui metode pencarian dan seleksi artikel yang relevan dari berbagai database, menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat.	Berdasarkan hasil penelitian dari jurnal ini, diketahui bahwa gen CYP2C9 dan TCF7L2 berpengaruh terhadap respons pasien dengan diabetes tipe 2 terhadap penggunaan obat antidiabetik, khususnya sulfonilurea dan metformin. Variasi gen CYP2C9, seperti rs1799853 dan rs1057910, memengaruhi metabolisme sulfonilurea, sehingga pasien dengan varian tertentu cenderung mengalami metabolisme yang lebih lambat dan membutuhkan penyesuaian dosis untuk mengurangi risiko efek samping, seperti hipoglikemia. Sementara itu, gen TCF7L2, khususnya varian rs12255372, terkait	Terdapat pengaruh signifikan dari polimorfisme gen CYP2C9 dan TCF7L2 terhadap respons terapi obat sulfonilurea dan metformin pada pasien diabetes tipe 2. Variasi gen CYP2C9 memengaruhi kecepatan metabolisme sulfonilurea, sehingga dapat menyebabkan perbedaan efektivitas dan risiko efek samping, seperti hipoglikemia, pada pasien yang memiliki varian gen tertentu. Sementara itu, polimorfisme gen

					<p>dengan risiko resistensi terhadap pengobatan dan tidak menunjukkan penurunan HbA1c yang signifikansi, sehingga mempengaruhi efektivitas terapi. Selain itu, polymorfisme ini juga berperan dalam meningkatkan kemungkinan munculnya efek samping dari sulfonilurea dan metformin, seperti gangguan gastrointestinal dan risiko hipoglikemia, terutama pada individu dengan varian tertentu. Dengan memahami pengaruh genetik ini, pengobatan dapat lebih disesuaikan untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping pada pasien dengan diabetes tipe 2.</p>	<p>TCF7L2 berhubungan dengan tingkat resistensi insulin dan risiko berkembangnya diabetes serta mempengaruhi respons terhadap metformin.</p>
--	--	--	--	--	--	--

## BUKTI REVISI

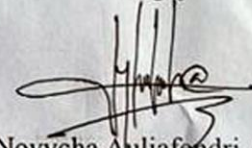
Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tiara Amalia  
Nim : 2148201040  
Prodi : S1 Farmasi

Benar telah melakukan revisi skripsi yang berjudul: Pengaruh Polimorfisme Gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* terhadap Efek Samping Penggunaan Metformin dan Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Literatur

Demiakanlah surat ini saya buat untuk dipergunakan seperlunya.

Diketahui Oleh  
Penguji 1



(apt. Novycha Auliafendri, S.Farm., M.Si)

NIDN: 0113119402

## BUKTI REVISI

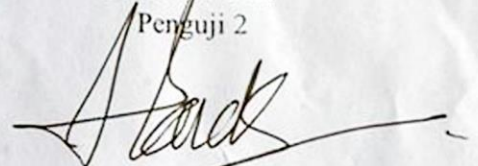
Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tiara Amalia  
Nim : 2148201040  
Prodi : S1 Farmasi

Benar telah melakukan revisi skripsi yang berjudul: Pengaruh Polimorfisme Gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* terhadap Efek Samping Penggunaan Metformin dan Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Literatur

Demiakanlah surat ini saya buat untuk dipergunakan seperlunya.

Diketahui Oleh  
Penguji 2



(Alex Handani Sinaga, S.Farm., M.Farm)

NIDN: 0116098905

## BUKTI REVISI

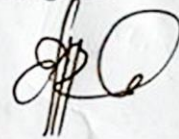
Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tiara Amalia  
Nim : 2148201040  
Prodi : S1 Farmasi

Benar telah melakukan revisi skripsi yang berjudul: Pengaruh Polimorfisme Gen *CYP2C9* dan *TCF7L2* terhadap Efek Samping Penggunaan Metformin dan Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2: Tinjauan Literatur

Demiakanlah surat ini saya buat untuk dipergunakan seperlunya.

Diketahui Oleh  
Penguji 3



(Roby Pahala Januario Gultom., M.si)

NIDN: 0117018901