

***THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) TERAPI
KOMBINASI METFORMIN PADA PASIEN DM TIPE 2
DEWASA BERBASIS PEMODELAN FARMAKOKINETIK-
FARMAKODINAMIK POPULASI***

SKRIPSI



**RENA SEPTY ADIKA
22613152**

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2026**

***THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) TERAPI
KOMBINASI METFORMIN PADA PASIEN DM TIPE 2
DEWASA BERBASIS PEMODELAN FARMAKOKINETIK-
FARMAKODINAMIK POPULASI***

Untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)



**RENA SEPTY ADIKA
22613152**

**PROGRAM STUDI FARMASI PROGRAM SARJANA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2026**

HALAMAN PERSETUJUAN

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) TERAPI KOMBINASI METFORMIN PADA PASIEN DM TIPE 2 DEWASA BERBASIS PEMODELAN FARMAKOKINETIK- FARMAKODINAMIK POPULASI



untuk dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Program Sarjana Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Pembimbing Utama

(Dr. Apt. Dimas Adhi Pradana, S.Farm.,
M.Sc)

Tanggal: 22/7/2026

Pembimbing Pendamping

(Dr. apt. Arba Pramundita Ramadani,
S.Farm., M.Sc.)

Tanggal: 22/7/2026

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) TERAPI
KOMBINASI METFORMIN PADA PASIEN DM TIPE 2
DEWASA BERBASIS PEMODELAN FARMAKOKINETIK-
FARMAKODINAMIK POPULASI**

Yang diajukan oleh :

RENA SEPTY ADIKA

22613152

Telah lolos uji etik penelitian

dan dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi

Program Studi Farmasi Program Sarjana Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 21 Juli 2026

PEMBIMBING

Utama : Dr. Apt. Dimas Adhi Pradana, S.Farm., M.Sc.

Pendamping : Dr. Apt. Arba Pramundita Ramadani, S.Farm., M.Sc.

PENGUJI

Ketua : Dr. apt. Farida Hayati, M.Si.

Anggota : Prof. apt. Suci Hanifah, S.F., M.Si., Ph.D.

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



apt. Saepudin, S.Si., M.Si., Ph.D.



PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 15 Juli 2026

Penulis,

Rena Septy Adika

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur ke hadirat Allah Swt. atas segala rahmat, hidayah, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Terapi Kombinasi Metformin pada Pasien DM Tipe 2 Dewasa Berbasis Pemodelan Farmakokinetik-Farmakodinamik Populasi*” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Swt., atas segala rahmat, nikmat, kesehatan, kekuatan, kemudahan, serta pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
2. Dr. Apt. Dimas Adhi Pradana, S.Farm., M.Sc. dan Dr. Apt. Arba Pramundita Ramadani, S.Farm., M.Sc., selaku dosen pembimbing, yang telah memberikan ilmu, bimbingan, arahan, motivasi, kesabaran, serta meluangkan waktu dalam membimbing penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
3. Dr. apt. Farida Hayati, S.Si., M.Si., dan Prof. apt. Suci Hanifah, S.F., M.Si., Ph.D. selaku dosen penguji, atas kritik, saran, dan masukan yang membangun sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan lebih baik.
4. Laboran dan seluruh staf laboratorium, atas bantuan, arahan, serta dukungan yang diberikan selama proses penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.
5. Tim Penelitian Metformin, yaitu Zahra, Rafi, dan Rika, atas kerja sama, bantuan, diskusi, serta kebersamaan selama pelaksanaan penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
6. Ayah tercinta, Hadi Suyarni, dan Ibu tercinta, Yuyun Setyorini, atas segala doa, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, serta kepercayaan yang tiada henti.

Terima kasih telah menjadi sumber kekuatan dan motivasi terbesar bagi penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.

7. Adik tersayang, Rahel Bagus Bimantara, atas doa, perhatian, semangat, dan dukungan yang selalu diberikan kepada penulis.
8. Sahabat tercinta, Malika, Rifka, Salma, Gina, Nurul, Wakar, dan Dera, atas kebersamaan, dukungan, doa, semangat, serta segala cerita dan pengalaman yang telah dilalui bersama selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
9. Diri penulis sendiri, yang telah berjuang, bertahan, dan tidak menyerah dalam menghadapi setiap tantangan selama proses perkuliahan hingga penyelesaian skripsi ini. Semoga pencapaian ini menjadi pengingat bahwa setiap usaha yang dilakukan dengan kesabaran, ketekunan, dan doa akan membuahkan hasil.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan, doa, dukungan, dan kebaikan kepada penulis selama proses perkuliahan, penelitian, hingga penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki keterbatasan sehingga kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan di masa mendatang. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuannya menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya.

Yogyakarta, 15 Juli 2026

Rena Septy Adika

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
LAMPIRAN.....	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	1
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Luaran Penelitian	2
1.5 Integrasi dengan Nilai Keislaman	2
1.6 Manfaat Penelitian	2
BAB II KAJIAN PUSTAKA.....	4
2.1. Telaah Pustaka	4
2.1.1. Diabetes Melitus Tipe 2	4
2.1.2. Tatalaksana Terapi DM Tipe 2.....	1
2.1.3. Metformin Hidroklorida.....	2
2.1.4. Terapi Kombinasi Metformin.....	4
2.1.5. Farmakokinetika Populasi	5
2.1.6. Pemodelan Farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) Berbasis Populasi.....	7

2.1.7. Therapeutic Drug Monitoring (TDM).....	8
2.1.8. Penggunaan Software Monolix 2024R1 Non-Linear Mixed Effect (NLME).....	9
2.1.9. Penggunaan Software Simulx 2024R1 Non-Linear Mixed Effect (NLME).....	9
2.1.10. Faktor yang Berpengaruh terhadap FK-FD Metformin	10
2.1.11. Ultra-High-Performance Liquid Chromatography (UHPLC) 11	
2.2. Landasan Teori.....	11
2.3. Hipotesis.....	12
2.4. Kerangka Empiris.....	12
2.5. Kerangka Konsep	13
BAB III METODE	0
3.1 Desain Penelitian.....	0
3.2 Responden Penelitian.....	0
3.3 Lokasi Penelitian.....	1
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian	1
3.5 Bahan Penelitian.....	2
3.6 Alat Penelitian.....	2
3.7 Cara Kerja Penelitian	3
3.7.1 Pengajuan Kelaikan Etik	3
3.7.2 Pengambilan Data Sampel Plasma.....	3
3.7.3 Penetapan Kadar Metformin dalam Sampel Darah.....	3
3.7.4 Pengembangan Model FK-FD Berbasis Populasi.....	4
3.7.5 Optimalisasi Dosis berdasarkan Therapeutic Drug Monitoring (TDM)	4
3.8 Analisis Hasil	5
3.9 Alur Penelitian	6

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	7
4.1. Profil Demografi dan Klinis Pasien DM Tipe 2 yang Menerima Pengobatan Metformin.....	7
4.2. Pengukuran Kadar Metformin dalam Sampel Plasma dari 13 Responden 11	
4.3. Pengembangan Model FK-FD Metformin	13
4.3.1 Pengembangan dan Evaluasi Model FK-FD pada 13 Responden menggunakan Software Monolix 2024R1	13
4.3.2 Pengembangan Model Kovariat	21
4.3.3 Profil Parameter FK-FD Berdasarkan Hasil Pemodelan Simulx 2024R1	22
4.4. Profil <i>Therapeutic Drug Monitoring</i> (TDM) pada 13 Responden.....	23
4.5. Keterbatasan Penelitian.....	1
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	2
5.1. Kesimpulan	2
5.2. Saran.....	2
DAFTAR PUSTAKA.....	0
LAMPIRAN.....	13

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Klasifikasi Diabetes dan Prediabetes	1
Tabel 2. 2. Daftar Obat DM Tipe 2 Oral.....	1
Tabel 3. 1. Sistem Instrumen UHPLC	4
Tabel 4. 1. Profil Demografi dan Klinis 13 Responden.....	7
Tabel 4. 2 Distribusi Responden Berdasarkan Klasifikasi Titik Waktu Pengambilan Sampel	12
Tabel 4. 3. Penilaian Model Struktural Berdasarkan Hasil <i>Likelihood Test</i>	17
Tabel 4. 4. Nilai Parameter FK-FD Metormin berbasis Populasi Menggunakan Perangkat Lunak <i>Monolix</i> 2024R1	18
Tabel 4. 5. Hasil Analisis Kovariat	21
Tabel 4. 6. Hasil Simulasi Parameter Farmakokinetik-farmakodinamik Individu Menggunakan <i>Simulx</i> 2024R1	22
Tabel 4. 7. Analisis Ketercapaian Konsentrasi Terapetik Metformin.....	0

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Patofisiologi DM Tipe 2.....	0
Gambar 2. 2. Struktur Metformin Hidroklorida (USP, 2024).....	3
Gambar 2. 3. Kerangka Konsep	13
Gambar 3. 1. Alur Penelitian.....	6
Gambar 4. 1. Model Struktural yang digunakan	13
Gambar 4. 2. Kurva <i>Fitting Individual</i> antara Kadar Metformin Plasma terhadap Waktu (A) dan Kadar <i>Glukosa</i> Darah Puasa terhadap Waktu (B). .	14
Gambar 4. 3. Kurva <i>Plot Fitting Observation vs. Prediction Individual</i> dan Populasi Kadar Metformin Plasma vs. Waktu (A) dan Kadar <i>Glukosa</i> Darah Puasa vs. Waktu (B).....	16
Gambar 4. 4. Profil Kadar Metformin lawan Waktu (rata-rata $\pm$ SE) dari 13 Pasien DM Tipe 2 yang Mendapat Terapi Kombinasi Metformin.....	19
Gambar 4. 5. Profil Kadar <i>Glukosa</i> Darah Puasa lawan Waktu (rata-rata $\pm$ SE) dari 13 Pasien DM Tipe 2 yang Mendapat Terapi Kombinasi Metformin.	20
Gambar 4. 6. Profil Konsentrasi dan Respon Metformin Hasil Simulasi 850 mg 1x1 Responden ID 8 (A); Profil Konsentrasi dan Respon Metformin Hasil Simulasi 850 mg 1x1 Responden ID 12 (B).	1

LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Penelitian	13
Lampiran 2. Ethics Committee Approval	14
Lampiran 3. <i>Informed Consent Form</i> (ICF).....	16
Lampiran 4. <i>Case Report Form</i> (CSF).....	21
Lampiran 5. Kromatogram Hasil Pembacaan Sampel dengan UHPLC	23
Lampiran 6. Model Struktural yang Digunakan	36

***Therapeutic Drug Monitoring (TDM) Terapi Kombinasi Metformin pada
Pasien DM Tipe 2 Dewasa Berbasis Pemodelan Farmakokinetik-
Farmakodinamik Populasi***

Rena Septy Adika
Program Studi Farmasi Program Sarjana

INTISARI

Latar belakang: Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan penyakit kronis yang memerlukan terapi jangka panjang. Variabilitas farmakokinetik dan farmakodinamik metformin antarindividu dapat memengaruhi respon terapi, sehingga diperlukan pendekatan *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) berbasis pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) populasi untuk mendukung individualisasi dosis.

Metode: Penelitian observasional dengan desain *prospective cross-sectional* dilakukan pada 13 pasien DM tipe 2 yang menerima terapi kombinasi metformin. Kadar metformin plasma dianalisis menggunakan *Ultra-High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC). Pemodelan FK-FD populasi dilakukan menggunakan pendekatan *Non-Linear Mixed Effect* (NLME) pada Monolix 2024R1, sedangkan simulasi regimen dosis dilakukan menggunakan Simulx 2024R1.

Hasil: Model FK-FD populasi berhasil dikembangkan dengan penurunan *Objective Function Value* (OFV) dan *goodness-of-fit* yang baik. Parameter farmakokinetik populasi yang diperoleh meliputi k_a 0,37 jam⁻¹, V_d 89,38 L, dan k 0,37 jam⁻¹. Analisis kovariat menunjukkan bahwa *creatinine clearance* berpengaruh signifikan terhadap volume distribusi ($p=0,0027$) dan tinggi badan berpengaruh signifikan terhadap parameter *kout* ($p=0,0206$). Evaluasi TDM menunjukkan bahwa sebanyak 7 dari 13 responden memiliki kadar metformin dalam rentang terapeutik, sedangkan 2 dari 13 responden belum mencapai target glukosa darah puasa. Berdasarkan hasil simulasi, penyesuaian dosis metformin menjadi 850 mg sekali sehari direkomendasikan pada dua responden.

Kesimpulan: Pemodelan FK-FD populasi metformin mampu menggambarkan hubungan antara konsentrasi metformin dan respon glukosa darah puasa serta mendukung penerapan TDM dalam penentuan regimen dosis metformin secara individual.

Kata kunci : Diabetes melitus tipe 2, metformin, terapi kombinasi, *Therapeutic Drug Monitoring*, farmakokinetik-farmakodinamik populasi.

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Metformin Combination Therapy Based on Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Adult Type 2 DM Patients

Rena Septy Adika
Pharmacy Undergraduate Program

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease requiring long-term treatment. Interindividual variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin may influence therapeutic outcomes. Therefore, a population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) modeling approach combined with *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) is needed to support individualized dosing.

Methods: A prospective cross-sectional study was conducted in 13 patients with T2DM receiving combination therapy containing metformin. Plasma metformin concentrations were determined using *Ultra-High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC). Population PK/PD modeling was performed using the *Nonlinear Mixed-Effects* (NLME) approach in Monolix 2024R1, while dose regimen simulations were conducted using Simulx 2024R1.

Results: The population pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) model was successfully developed, as indicated by a reduction in the Objective Function Value (OFV) and satisfactory goodness-of-fit. The estimated population pharmacokinetic parameters were an absorption rate constant (k_a) of 0.37 h^{-1} , a volume of distribution (V_d) of 89.38 L, and an elimination rate constant (k) of 0.37 h^{-1} . Covariate analysis demonstrated that creatinine clearance significantly affected the volume of distribution ($p = 0.0027$), whereas height significantly influenced the k_{out} parameter ($p = 0.0206$). Therapeutic drug monitoring (TDM) evaluation demonstrated that 7 of the 13 participants had metformin plasma concentrations within the therapeutic range, whereas 2 of the 13 participants did not achieve the target fasting blood glucose level. Based on the simulation results, an adjustment of the metformin dose to 850 mg once daily was recommended for these two participants.

Conclusion: The population PK/PD model adequately described the relationship between metformin concentrations and fasting blood glucose response and may support TDM-guided individualized metformin dosing.

Keywords : Type 2 diabetes mellitus, metformin, combination therapy, therapeutic drug monitoring, population pharmacokinetics and pharmacodynamics.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis dengan prevalensi yang terus meningkat di seluruh dunia dan menjadi tantangan besar bagi sistem kesehatan global. *International Diabetes Federation* (IDF) mencatat bahwa pada tahun 2024 terdapat sekitar 589 juta penderita DM di dunia dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 853 juta pada tahun 2050. Indonesia menempati peringkat kelima dengan proyeksi kenaikan jumlah penderita sekitar 8 juta orang dalam 26 tahun. DM tipe 2 merupakan jenis diabetes dengan prevalensi tertinggi, mencakup 90% dari jumlah seluruh kasus (IDF, 2025).

Melihat tingginya prevalensi DM tipe 2, pemilihan serta respon terhadap terapi menjadi aspek krusial dalam penanganannya, sehingga metformin direkomendasikan sebagai agen lini pertama. Meskipun penggunaannya luas, respon metformin sangat bervariasi tergantung individu. Setelah 3 bulan terapi, metformin mampu meningkatkan kontrol glikemik pada sekitar 59,5% pasien diabetes melitus tipe 2 yang baru didiagnosis, namun 40,5% pasien lainnya tidak menunjukkan perbaikan. Variabilitas respon ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti durasi diabetes, dosis, dan tingkat kepatuhan pasien (Abdulrahman *et al.*, 2023; Rashid *et al.*, 2019). Selain itu faktor lain yang turut memengaruhi respon metformin meliputi aktivitas fisik, derajat kerusakan fungsi ginjal, klirens kreatinin (CLCr), obesitas, *body mass index* (BMI), usia, dan jenis kelamin (Froldi, 2024; Malin & Stewart, 2020; Rodríguez *et al.*, 2023; Denise *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2022).

Selain variabilitas respon individu, efektivitas metformin juga dipengaruhi oleh kombinasi dengan antidiabetes oral (ADO) lain. Menurut pedoman *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), pasien dengan nilai HbA1c $\geq 7,5\%$ yang masih gagal mencapai target glikemik setelah tiga bulan pengobatan tunggal disarankan untuk beralih ke terapi kombinasi, yaitu metformin bersama obat antidiabetes lainnya (Garber *et al.*, 2020). Studi Tiwari *et al.*, (2022) melaporkan bahwa hanya 3,35% pasien DM tipe 2 yang menerima metformin sebagai monoterapi, sementara 54,36% pasien diresepkan kombinasi glimepirid dengan metformin. Kombinasi metformin dengan *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor* (DPP-4 *inhibitor*) juga cukup tinggi yaitu 30,20% pasien.

Berdasarkan kondisi tersebut, penelitian ini difokuskan pada pasien yang menjalani terapi kombinasi metformin dengan antidiabetik oral karena kelompok pasien ini lebih mencerminkan praktik klinis sehari-hari dibandingkan pasien yang masih menggunakan monoterapi. Penggunaan terapi kombinasi pada pasien dengan karakteristik klinis yang beragam dapat meningkatkan variabilitas respon terapi, sehingga diperlukan pemantauan untuk memastikan ketercapaian target glikemik pada setiap pasien. Oleh karena itu, *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) pada metformin dalam terapi kombinasi menjadi penting sebagai dasar optimalisasi dosis individual (Ibrahim *et al.*, 2024). Namun, implementasi TDM di Indonesia masih sangat terbatas akibat kurangnya layanan uji kadar, pemahaman praktisi, serta kebutuhan pengambilan sampel yang idealnya intensif dan sering kali harus dilakukan dengan pendekatan *sparse sampling*. Keterbatasan tersebut mendorong perlunya metode analisis yang mampu menangani data *sparse sampling*, salah satunya *Nonlinear Mixed-Effect Modeling* (NLME), yang memungkinkan analisis farmakokinetik populasi secara lebih efisien dan sesuai kondisi praktik klinis (Gayatri, 2021; Sani, 2020).

Penelitian mengenai metformin di Indonesia telah berkembang dari analisis kadar obat hingga pengembangan model farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD). Ningrum *et al.*, (2018) melaporkan analisis kadar metformin plasma sebagai bagian dari penerapan TDM, namun penelitian tersebut belum mengembangkan model FK-FD untuk menggambarkan hubungan antara konsentrasi obat dan respon

terapi. Selanjutnya, Pradana *et al.*, (2023) berhasil mengembangkan model FK-FD populasi metformin berbasis data kadar metformin yang dianalisis menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Meskipun model tersebut telah tervalidasi, pemanfaatannya masih terbatas pada tahap pengembangan model dan belum diimplementasikan untuk simulasi maupun evaluasi regimen dosis berbasis TDM pada pasien.

Berdasarkan uraian tersebut, implementasi model FK-FD populasi metformin sebagai dasar TDM untuk simulasi dan evaluasi regimen dosis pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menjalani terapi kombinasi masih sangat terbatas di Indonesia. Selain itu, pemanfaatan model FK-FD populasi untuk mengidentifikasi kovariat yang memengaruhi parameter farmakokinetik dan farmakodinamik serta mendukung pengambilan keputusan dosis individual juga masih belum banyak dilaporkan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan mengembangkan dan mengevaluasi model FK-FD populasi metformin menggunakan pendekatan NLME berbasis *sparse sampling*, mengidentifikasi kovariat yang memengaruhi parameter farmakokinetik dan farmakodinamik, serta mengimplementasikan model tersebut untuk simulasi dan evaluasi regimen dosis berdasarkan hasil TDM pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menjalani terapi kombinasi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hasil dan evaluasi pemodelan FK-FD metformin pada pasien DM tipe 2 dengan terapi kombinasi dengan pendekatan *sparse sampling* data?
2. Apakah pemodelan FK-FD populasi yang dibangun mampu mengidentifikasi kovariat yang memengaruhi profil farmakokinetik dan farmakodinamik metformin pada terapi kombinasi?
3. Bagaimanakah evaluasi regimen dosis metformin berdasarkan hasil TDM pada pasien DM tipe 2 yang menerima terapi kombinasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hasil dan evaluasi pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) metformin pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan terapi kombinasi dengan pendekatan *sparse sampling* data.
2. Mengevaluasi kemampuan pemodelan FK-FD populasi dalam mengidentifikasi kovariat yang memengaruhi profil farmakokinetik dan farmakodinamik metformin.
3. Mengevaluasi regimen dosis metformin berdasarkan hasil *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang menerima terapi kombinasi.

1.4 Luaran Penelitian

Luaran penelitian ini adalah 1 artikel publikasi pada jurnal internasional.

1.5 Integrasi dengan Nilai Keislaman

Penelitian ini merupakan salah satu bentuk pembuktian atas kekuasaan Allah SWT yang telah menciptakan berbagai tanaman obat sebagai sarana penyembuhan bagi manusia.

Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an Surat *Asy-Syu'ara'* ayat 82:

وَالَّذِي أَطْمَعُ أَنْ يَغْفِرَ لِي خَطِيئَتِي يَوْمَ الدِّينِ

“(Dia) yang sangat kuinginkan untuk mengampuni kesalahanku pada hari Pembalasan.”

1.6 Manfaat Penelitian

1. Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat menghasilkan rekomendasi dosis metformin yang lebih tepat berdasarkan karakteristik populasi melalui TDM dan pemodelan FK-FD.

2. Bagi Peneliti

- a. Mengembangkan kompetensi dalam pemodelan FK-FD populasi berbasis software seperti Monolix.
- b. Menambah kontribusi ilmiah terkait dosis metformin pada terapi kombinasi berbasis populasi Indonesia.

3. Bagi Ilmu Pengetahuan

- a. Menjadi dasar pemahaman dalam pengembangan model farmakokinetik dan farmakodinamik berbasis populasi pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang menjalani terapi kombinasi dengan metformin.
- b. Menjadi acuan bagi tenaga kesehatan dalam meningkatkan efektivitas terapi pada pasien diabetes melitus tipe 2.

BAB II

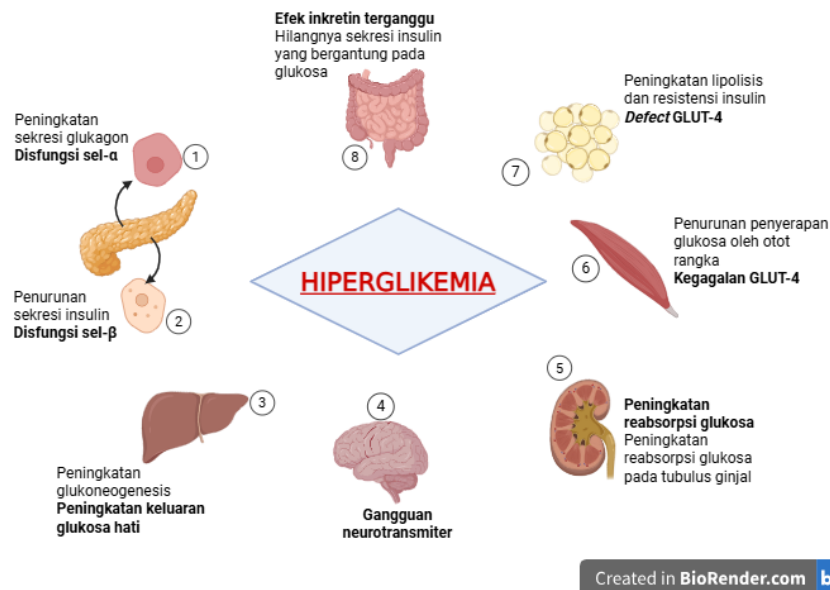
KAJIAN PUSTAKA

2.1. Telaah Pustaka

2.1.1. *Diabetes Melitus Tipe 2*

Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan kelainan metabolik yang disebabkan oleh berurangnya efektivitas insulin pada sel hati, otot, dan jaringan lemak dalam memecah glukosa darah. Dalam keadaan normal, proses pembentukan dan sekresi insulin harus selaras untuk menjaga keseimbangan metabolik tubuh (Alpian & Alfarizi, 2022; American Diabetes Association, 2024). DM tipe 2 muncul akibat kombinasi dari beberapa faktor, diantaranya adalah faktor genetik, lingkungan, dan fisiologi tubuh (Elsayed *et al.*, 2023). Penyakit ini sering terjadi pada kelompok usia lebih dari 45 tahun. Namun, pada anak-anak dan remaja juga dapat dijumpai karena kurangnya aktivitas fisik, obesitas, serta pola makan tinggi kalori, stress, dan komorbid tertentu. Selain itu, DM tipe 2 banyak ditemukan pada etnis ras tertentu seperti penduduk asli Amerika, Asia-Amerika, Afrika-Amerika, Hispanik, dan Latin. (Isman Naki *et al.*, 2025).

Proses terjadinya DM tipe 2 melibatkan proses yang sangat kompleks dan tidak hanya disebabkan oleh satu organ saja. Ada delapan kelainan utama yang berperan dalam patofisiologi DM tipe 2, diantaranya adalah kegagalan sel β pankreas dalam mensekresi insulin secara optimal, otot tidak dapat menyerap glukosa dengan baik (resistensi insulin), peningkatan produksi glukosa oleh hati (glukoneogenesis), defisiensi hormon inkretin (GLP-1 dan GIP), lipolisis berlebih yang menyebabkan peningkatan asam lemak bebas sehingga memperparah resistensi insulin, hiperglukagonemia sehingga hati semakin banyak memproduksi glukosa, resistensi insulin di otak yang mengganggu regulasi nafsu makan dan metabolisme, serta peningkatan reabsorpsi glukosa di ginjal sehingga kadar glukosa darah tetap tinggi (Sarasmita *et al.*, 2019).



Gambar 2. 1. Patofisiologi DM Tipe 2

Manifestasi klinis DM tipe 2 umumnya berkembang secara perlahan dan tidak disadari oleh penderita. Gejala khas yang sering muncul adalah peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuria), rasa haus berlebihan (polidipsia), peningkatan nafsu makan berlebihan (polifagia). Selain itu, pasien DM tipe 2 dapat mengalami penurunan berat badan meskipun terjadi peningkatan nafsu makan. Manifestasi lain yang sering ditemukan adalah lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2024).

Untuk mengonfirmasi manifestasi klinis tersebut, diagnosis diabetes melitus harus ditegakkan berdasarkan kriteria pemeriksaan biomedis. Menurut (Perkeni, 2024) kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes adalah sebagai berikut:

Tabel 2. 1. Klasifikasi Diabetes dan Prediabetes

Kategori	HbA1C (%)	GDP (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)	GDS
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200	
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199	≥ 200
Normal	< 5,7	70-99	70-139	

Keterangan : Hemoglobin terglikasi (HbA1c), glukosa darah puasa (GDP), tes toleransi glukosa oral (TTGO), dan glukosa darah sewaktu (GDS). Sumber : Perkeni, (2024)

2.1.2. Tatalaksana Terapi DM Tipe 2

a. Terapi Farmakologi

Tabel 2. 2. Daftar Obat DM Tipe 2 Oral

No.	Golongan Obat	Mekanisme	Efek Samping
1.	Sulfonilurea (glibenklamid, glipizid, glikuidon, giklazid, glimepirid)	Memicu sel β pankreas untuk mensekresi insulin.	Hipoglikemia dan peningkatan berat badan.
2.	Glinid (repaglinid dan nateglinid)	Mekanismenya mirip dengan sulfonilurea hanya saja berbeda lokasi reseptor dengan hasil akhir peningkatan sensitifitas reseptor insulin fase pertama.	Hipoglikemia
3.	Biguanid (metformin)	Mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer.	Gangguan saluran pencernaan seperti diare, dispepsia, dan lain lain.
4.	Penghambat Alfa Glukosidase (akarbose)	Kompetitif menghambat enzim dari <i>brush border</i> di usus halus.	Keluhan gastrointestinal seperti kembung, flatulensi, diare, dan nyeri perut.
5.	Tiazolidinedion (pioglitazon)	Menurunkan resistensi insulin perifer	Menyebabkan retensi cairan sehingga kontraindikasi pasien gagal jantung, hepatotoksik, dan meningkatkan risiko fraktur tulang pada wanita.

No.	Golongan Obat	Mekanisme	Efek Samping
6.	DPP-4 <i>Inhibitor</i> (vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saksagliptin, alogliptin)	Penghambatan enzim DPP4 yang akan mempertahankan kadar GLP-1 dan GIP dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respon insulin, dan mengurangi sekresi glukagon.	Saksagliptin meningkatkan risiko gagal jantung. Linagliptin memerlukan penyesuaian dosis untuk gangguan liver dan renal.
7.	SGLT2 <i>Inhibitor</i> (empagliflozin, dapagliflozin, dan kanagliflozin)	Menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa di urin.	Infeksi saluran kemih dan genital
8.	Agonis Reseptor GLP-1 Oral (semaglutid)	Menstimulasi reseptor GLP-1 di pankreas dan saluran cerna.	Hipoglikemia

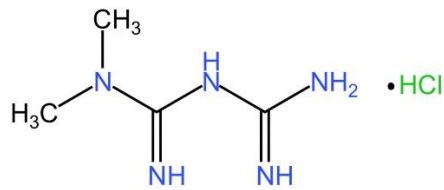
Keterangan : *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4); *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP); *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2). Sumber : Perkeni, (2024)

b. Terapi Non-farmakologi

Perubahan gaya hidup dan diet rendah kalori sangat efektif dalam pencegahan dan pengobatan DM tipe 2. Target penurunan berat badan yang diharapkan adalah 0,5 hingga 1 kg per minggu. Penurunan BB memiliki peran penting dalam mencegah keparahan DM tipe 2. Terapi lain yang dapat diterapkan adalah dengan melakukan aktivitas fisik selama 150 menit per minggu atau jalan cepat 30 menit per hari. Tercapainya target penurunan berat badan dan aktivitas fisik dapat mengurangi risiko DM tipe 2 sebesar 44% (Perkeni, 2024).

2.1.3. Metformin Hidroklorida

Metformin (*N, N dimethylimidodicarbonimidic*) merupakan senyawa polar dengan rumus kimia $C_4H_{11}N_5$, dalam praktik klinis obat ini biasanya diberikan dalam bentuk garam hidrokloridanya ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) (USP, 2024).



Gambar 2. 2. Struktur Metformin Hidroklorida (USP, 2024)

Farmakokinetik metformin ditandai oleh kelarutan tinggi dalam air (>100 mg/mL) dan bersifat hidrofiliknya, sehingga sulit menembus membran lipid saluran cerna dan sangat bergantung pada transporter usus seperti *serotonin reuptake transporter* (SERT) dan *organic cation transporter* (OCT). Hal ini menyebabkan bioavailabilitas oral metformin relatif rendah, yaitu 50–60% yang terabsorpsi di usus halus. Setelah melewati fase absorpsi, metformin dalam bentuk aktif akan dibawa ke sel hepatosit melalui vena porta, proses ini disebut *first-pass uptake*, sehingga konsentrasi di hati bisa mencapai 2-3 kali lebih tinggi dibanding sistemik. Metformin memiliki volume distribusi 63-276 L dan terdistribusi ke banyak jaringan, terutama hati, ginjal, dan usus (Bailey, 2024; Maideen *et al.*, 2017).

Metformin tidak dimetabolisme dan dieliminasi hampir seluruhnya dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal, terutama melalui sekresi tubular yang dimediasi *Multidrug and Toxin Extruders* (MATE) 1 dan 2, dengan klirens ginjal >400 mL/menit dan waktu paruh 6–7 jam, sehingga fungsi ginjal yang baik penting untuk mencegah akumulasi obat (Chaker *et al.*, 2025). Gangguan fungsi transporter OCT atau MATE akibat penyakit maupun interaksi obat dapat menghambat eliminasi metformin dan meningkatkan konsentrasi plasmanya. Peningkatan konsentrasi tersebut menyebabkan risiko *Metformin-Associated Lactic Acidosis* (MALA) yang ditandai dengan gejala muntah hebat dan diare sehingga memerlukan penghentian terapi dan evaluasi medis segera (Chaker *et al.*, 2025; Lamoia & Shulman, 2021).

Farmakodinamik metformin meliputi peningkatan sensitivitas terhadap insulin, penekanan produksi glukosa hepatik, serta penghambatan absorpsi glukosa di saluran cerna (Dutta *et al.*, 2023). Efek antihiperglikemia utamanya berasal dari glukoneogenesis melalui perubahan keseimbangan laktat dan piruvat dalam sel hati

dan penghambatan kompleks I mitokondria, yang menurunkan energi sel (ATP). Penurunan ATP memicu kenaikan *Adenosine monophosphate* (AMP) yang memberikan sinyal kekurangan energi sehingga terjadi aktivasi *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) yang bersifat sekunder. Kombinasi mekanisme ini memungkinkan metformin menurunkan kadar glukosa darah tanpa risiko hipoglikemia (Lamoia & Shulman, 2021).

2.1.4. Terapi Kombinasi Metformin

Tatalaksana DM tipe 2 dapat berupa antidiabetik oral (ADO) maupun suntikan, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi. Metformin menjadi salah satu obat antihiperglikemik oral golongan biguanid yang efektif menurunkan kadar glukosa plasma, baik pada kondisi basal maupun setelah makan. Metformin direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien diabetes melitus tipe 2, karena memiliki efektivitas yang baik, biaya yang terjangkau, tidak menyebabkan peningkatan berat badan, serta memiliki profil keamanan yang tinggi (Rangel & Inzucchi, 2017).

Menurut *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), pasien dengan $HbA1c \geq 7,5\%$ yang tidak mencapai target glikemik setelah 3 bulan monoterapi sebaiknya menerima kombinasi terapi metformin dan obat lain (Ayu *et al.*, 2023; Garber *et al.*, 2020). Studi yang dilakukan oleh Rawitri *et al.*, (2022) dan Lestari *et al.*, (2024) menemukan bahwa kombinasi terbanyak yang digunakan bersama metformin adalah golongan sulfonilurea. Kedua obat ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin, sehingga penggunaan keduanya secara bersamaan memberikan efek sinergis (Maulidya & Oktianti, 2021). Sulfonilurea merangsang pelepasan insulin di pankreas, yang memungkinkan metformin bekerja lebih optimal. Namun, kombinasi glimepiride (sulfonilurea) dan metformin memiliki potensi interaksi farmakodinamik dengan tingkat keparahan *moderate* yang dapat memicu hipoglikemia. Strategi penanganannya meliputi penggunaan dosis glimepiride rendah, pemantauan rutin kadar glukosa darah, serta edukasi tentang gejala hipoglikemia seperti pusing, sakit kepala, kantuk, kegugupan,

kebingungan, tremor, lapar berlebih, kelemahan, jantung berdebar, dan takikardia (Ayu *et al.*, 2023; Rawitri *et al.*, 2022).

Kombinasi metformin dengan DPP-4 *Inhibitor* memiliki interaksi sinergis yang efektif dalam menurunkan kadar HbA1c dibanding dengan antidiabetes oral lain, dengan risiko hipoglikemia lebih rendah dibanding kombinasi metformin dengan golongan sulfonilurea atau glinid. Kombinasi ini juga tidak menunjukkan efek samping kenaikan berat badan dan memiliki profil keamanan kardiovaskular yang baik (Chen *et al.*, 2024). Kombinasi metformin dan vildagliptin menunjukkan adanya interaksi farmakokinetik ringan, dimana metformin meningkatkan AUC vildagliptin sebesar 15% dan metformin menurunkan C_{max} metformin sebesar 18% tanpa mempengaruhi AUC vildagliptin (He *et al.*, 2009).

Pada studi lain yang dilakukan oleh Milder *et al.*, (2019) ditemukan bahwa kombinasi metformin dan SGLT2 *inhibitor* menunjukkan interaksi sinergis farmakodinamik, di mana metformin menurunkan produksi glukosa hati dan SGLT2 *inhibitor* meningkatkan ekskresi glukosa urin. Kombinasi ini menurunkan HbA1c 0,55% dan berat badan hingga 2 kg dibanding monoterapi, tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia, meski risiko infeksi genital dan diare meningkat. Terapi ini efektif dan aman, terutama pada pasien obesitas atau hipertensi. Penelitian yang dilakukan oleh Hussey *et al.*, (2013) menemukan bahwa tidak ada efek metformin terhadap AUC dari remogliflozin etabonate dan GSK279782 (bentuk metabolitnya). Namun, pada kombinasi metformin dan remogliflozin diketahui dapat menurunkan C_{max} 21% pada remogliflozin dan 22% pada GSK279782 dibandingkan pemberian remogliflozin etabonate monoterapi.

2.1.5. Farmakokinetika Populasi

Farmakokinetik mempelajari perjalanan obat dalam tubuh, mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, hingga ekskresi (Nursanti Okta *et al.*, 2022). Absorpsi adalah perpindahan obat ke sirkulasi sistemik, yang dipengaruhi oleh rute administrasi serta sifat fisikokimia obat. Distribusi menggambarkan pergerakan obat dari aliran darah ke jaringan dan organ target. Metabolisme adalah biotransformasi obat, terutama di hati, menjadi bentuk lebih mudah dieliminasi, dan

ekskresi adalah pengeluaran obat atau metabolit, terutama melalui ginjal atau hati (Syaharuddin & Tri Damayanty Syamsul, 2025). Farmakodinamik mempelajari mekanisme kerja obat pada tubuh, termasuk interaksi dengan reseptor, enzim, atau saluran ion. Kekuatan ikatan disebut afinitas, sedangkan besar perubahan disebut efikasi. Farmakodinamik juga menelaah hubungan dosis-respon melalui kurva dosis-kadar-respon dan interaksi obat yang memengaruhi efektivitas serta keamanan terapi (Jones, 2025; Syaharuddin & Tri Damayanty Syamsul, 2025).

Analisis Farmakokinetika (FK) berbasis populasi adalah metode analisis farmakokinetik yang menggabungkan konsep matematika, statistika, dan farmakologi yang mampu menjelaskan sebagian variabilitas konsentrasi obat antarindividu untuk mengevaluasi dosis obat, konsentrasi plasma, dan pengaruh faktor kovariat terhadap respon obat (Gayatri, 2021). Variasi konsentrasi obat dapat terjadi meskipun semua individu menerima regimen dosis yang sama. Menurut panduan FDA dalam *Population Pharmacokinetics Guidance for Industry*, (2022) dan *Reyner et al.*, (2020) variabilitas konsentrasi obat antar individu dapat dipengaruhi oleh faktor intrinsik, seperti usia, jenis kelamin, berat badan, fungsi organ, penyakit penyerta, dan faktor genetik, serta faktor ekstrinsik, seperti pola makan, penggunaan obat bersamaan, kebiasaan merokok, dan sifat fisikokimia obat. Kombinasi faktor-faktor ini dapat menyebabkan perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik yang signifikan secara klinis, sehingga memerlukan penyesuaian strategi terapi, misalnya melalui modifikasi dosis atau skema pemberian obat untuk mencapai terapi yang optimal.

Farmakokinetik populasi (FKpop) berbeda dengan pendekatan farmakokinetik konvensional. Perbedaan utama antara farmakokinetik konvensional dan farmakokinetik populasi terletak pada karakteristik responden, jumlah sampel, pengambilan data, dan aplikasi klinisnya. Pada farmakokinetik konvensional, penelitian biasanya dilakukan pada sukarelawan sehat dan dengan kriteria sangat ketat, jumlah sampel yang terbatas (sekitar 10–20 orang) dan pengambilan sampel darah yang lengkap sebanyak 15–20 kali per responden. Variabilitas antar individu diminimalkan melalui seleksi ketat, sehingga kemampuan untuk memprediksi hubungan konsentrasi obat dan respon klinis relatif

terbatas. Sebaliknya, farmakokinetik populasi dilakukan pada pasien target, termasuk anak-anak, lansia, atau pasien dengan komorbiditas tertentu, dengan jumlah sampel lebih besar dan pengambilan sampel yang lebih sedikit per-individu (6–8 kali) serta waktu pengambilan yang tidak harus seragam. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi variabilitas antar individu akibat karakteristik fisiologis, keadaan klinis, atau polifarmasi, sehingga dapat memprediksi hubungan konsentrasi obat dengan respon klinis, membantu pengaturan dosis dan memberikan panduan dosis yang lebih aman (Gayatri, 2021).

2.1.6. Pemodelan Farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) Berbasis Populasi

FK-FD *modeling* tidak hanya digunakan pada studi praklinis sebagai bagian dari aplikasi obat baru, tetapi juga esensial untuk penerapan berskala luas pada populasi heterogen, seperti lansia dan anak-anak, serta untuk tindak lanjut jangka panjang (Gayatri, 2021). Dalam hal ini, FK-FD populasi bertujuan menjelaskan data yang ada, memperkirakan nilai AUC tiap pasien tanpa perlu pengambilan sampel intensif, serta menentukan model FK-FD yang paling sesuai dengan karakteristik penelitian. Selain itu, analisis populasi ini juga memungkinkan memprediksi dosis dan interval yang sesuai guna meminimalkan efek samping. Dalam praktik klinis, pemodelan FK-FD populasi berperan penting dalam indentifikasi kovariat, yaitu faktor pasien yang dapat mempengaruhi parameter FK-FD misalnya fungsi ginjal, berat badan, *body mass index*, usia, atau bahkan genetik (Duffull *et al.*, 2011). Pada penelitian ini, *Indirect Response Model* digunakan ketika efek obat tidak terjadi secara langsung setelah obat mencapai sirkulasi, tetapi melalui pengaruh terhadap laju pembentukan respon (k_{in}) atau laju hilangnya respon (k_{out}). Mekanisme tersebut menyebabkan adanya jeda waktu (*delay*) antara perubahan konsentrasi obat dan munculnya efek farmakologis (Guan *et al.*, 2025). Dengan pendekatan pemodelan populasi, parameter farmakodinamik seperti R_0 , k_{in} , k_{out} , dan IC_{50} dapat diestimasi. Estimasi parameter tersebut perlu mempertimbangkan adanya variasi karakteristik antarindividu yang dapat memengaruhi profil farmakokinetik dan farmakodinamik obat (Zou *et al.*, 2020). Oleh karena itu, diperlukan metode analisis yang akurat dan mampu

mengakomodasi variasi biologis antar pasien. Dibandingkan metode lain, pendekatan NLME lebih unggul dalam menangani data *sparse sampling* serta mampu mengevaluasi pengaruh berbagai kovariat terhadap parameter FK-FD, sehingga efektif dalam menjelaskan variasi antarindividu (Darnalis *et al.*, 2025).

Pendekatan ini dapat diterapkan pada obat dengan indeks terapeutik sempit maupun luas. Meskipun metformin termasuk obat dengan indeks terapeutik yang relatif luas, karakteristik pasien diabetes yang beragam tetap menyebabkan perbedaan respon terapi, sehingga pendekatan FK/PD populasi diperlukan untuk mendukung optimalisasi dan individualisasi dosis (Mohammadi *et al.*, 2022).

2.1.7. Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) adalah layanan farmasi klinis yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi dan meningkatkan keselamatan pasien. Proses ini meliputi penilaian terhadap pemilihan obat, ketepatan dosis, metode pemberian, respon klinis pasien, serta identifikasi reaksi obat yang tidak diinginkan, disertai rekomendasi koreksi atau alternatif terapi bila diperlukan. TDM perlu dilakukan secara kontinu dan ditinjau secara berkala agar dapat diketahui apakah terapi memberikan hasil yang optimal atau justru mengalami kegagalan. Pasien yang memperoleh prioritas dalam pelaksanaan TDM umumnya merupakan individu dengan regimen pengobatan multipel, kondisi penyakit yang memiliki tingkat kompleksitas tinggi, atau respon farmakoterapi yang sangat bervariasi, sehingga menempatkan mereka pada risiko lebih besar terhadap munculnya masalah terkait obat (Elizabeth & Rusdiana, 2023; Megawaty *et al.*, 2019). Untuk mengelola TDM secara tepat, diperlukan pengetahuan mengenai farmakologi, farmakokinetik, dan hubungan konsentrasi dan efek suatu obat, serta pemahaman mengenai biaya pemeriksaan laboratorium yang digunakan (Firman *et al.*, 2022).

Hasil pemantauan kadar obat melalui TDM perlu diinterpretasikan secara sistematis agar dapat digunakan dalam pengambilan keputusan klinis. Interpretasi tersebut dilakukan dengan mengaitkan kadar obat yang terukur dengan prinsip dasar farmakokinetik, sehingga hubungan antara dosis dan konsentrasi obat dalam plasma dapat dipahami secara kuantitatif. Oleh karena itu, perhitungan dosis

berbasis parameter farmakokinetik menjadi langkah penting dalam TDM, baik untuk penentuan dosis awal, penyesuaian dosis, maupun prediksi kadar obat pada regimen dosis baru

2.1.8. Penggunaan Software Monolix 2024R1 Non-Linear Mixed Effect (NLME)

Monolix 2024R1 adalah *software* yang dirancang khusus untuk pemodelan NLME (Traynard *et al.*, 2020). *Non-Linear Mixed Effect* (NLME) adalah pemodelan farmakokinetik populasi untuk menganalisis bagaimana obat terdistribusi dan bekerja dalam tubuh pada sekelompok populasi dengan menggabungkan aspek *nonlinear* dan *mixed effect*. Istilah *non-linear* menggambarkan mekanisme biologis dan fisiologis dimana struktur model sama untuk semua individu, tetapi parameter dapat berbeda antarindividu. Sedangkan *mixed-effect* mencakup efek teta (*fixed effect*), dan efek acak (*random effect*), serta faktor kovariat (Darnalis *et al.*, 2025; Gayatri, 2021).

2.1.9. Penggunaan Software Simulx 2024R1 Non-Linear Mixed Effect (NLME)

Simulx 2024R1 merupakan perangkat lunak yang terintegrasi dalam MonolixSuite dan digunakan untuk melakukan simulasi berbasis model (*model-based simulation*) menggunakan parameter yang telah diestimasi melalui pendekatan NLME di Monolix. Simulx memungkinkan simulasi berbagai skenario klinis, seperti perubahan regimen dosis, interval pemberian obat, karakteristik populasi, maupun nilai kovariat pasien, tanpa memerlukan pengumpulan data klinis tambahan. Dalam pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) berbasis populasi, Simulx berperan sebagai tahap lanjutan setelah proses estimasi parameter untuk memprediksi profil konsentrasi obat dan respon farmakodinamik pada berbagai kondisi klinis. Dengan demikian, Simulx mendukung evaluasi dan optimalisasi regimen dosis, membantu proses TDM, serta menjadi dasar dalam pengambilan keputusan terapi yang lebih terindividualisasi (Traynard *et al.*, 2020).

2.1.10. Faktor yang Berpengaruh terhadap FK-FD Metformin

1. Usia

Perubahan fisiologis terkait usia, seperti penurunan fungsi ginjal dan perubahan komposisi tubuh, dapat memengaruhi distribusi dan eliminasi metformin (Rodríguez *et al.*, 2023).

2. Jenis Kelamin

Perbedaan hormonal dan komposisi lemak tubuh antara laki-laki dan perempuan dapat menimbulkan variasi dalam absorpsi, distribusi, serta metabolisme obat (Froldi, 2024).

3. Berat Badan dan *Body Mass Index*

Obesitas atau *underweight* dapat memengaruhi volume distribusi dan konsentrasi obat dalam plasma (Wang *et al.*, 2022).

4. Fungsi Ginjal

Metformin dieliminasi terutama melalui ginjal, sehingga penurunan atau peningkatan serum kreatinin berpengaruh signifikan terhadap klirens obat (Denise *et al.*, 2023).

5. Penyakit Penyerta

Komorbiditas seperti hipertensi, dislipidemia, atau penyakit kardiovaskular dapat memengaruhi baik farmakokinetik maupun farmakodinamik metformin, terutama bila pasien menggunakan obat tambahan yang berpotensi berinteraksi

6. Terapi Kombinasi Obat

Penggunaan kombinasi metformin dengan obat antidiabetes lain (misalnya sulfonilurea, *inhibitor* SGLT2, atau *inhibitor* DPP-4) dapat meningkatkan efek penurunan glukosa darah, tetapi juga berisiko memperbesar variabilitas respon dan potensi efek samping (Ayu *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2023; Xie *et al.*, 2023)

7. Faktor Genetik

Polimorfisme gen transport protein, seperti *OCT1* dan *MATE1*, diketahui berpengaruh terhadap absorpsi, distribusi, serta respon farmakodinamik metformin (Peng *et al.*, 2023; Schweighofer *et al.*, 2023).

2.1.11. *Ultra-High-Performance Liquid Chromatography (UHPLC)*



Gambar 2. 3. Instrumen UHPLC

Ultra-High-Performance Liquid Chromatography (UHPLC) merupakan teknik kromatografi cair bertekanan tinggi yang dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi pemisahan, sensitivitas, dan kecepatan analisis. Sistem UHPLC pertama kali dipasarkan pada tahun 2004. Dalam satu dekade terakhir, penggunaannya dalam analisis obat dan biofarmasi meningkat secara tajam, menunjukkan bahwa metode UHPLC dapat dialihkan dan digunakan sebagai alternatif dari HPLC. Dibandingkan HPLC, UHPLC menggunakan kolom dengan partikel berukuran lebih kecil dan tekanan lebih tinggi sehingga mampu menghasilkan resolusi kromatografi yang lebih baik serta waktu analisis yang lebih singkat. Selain itu, UHPLC dapat memberikan sensitivitas lebih tinggi, rentang linearitas lebih luas, serta efisiensi pemisahan yang memadai. Waktu analisis berkurang hingga empat kali lebih cepat dan batas deteksi (LOD) yang lebih rendah dapat dicapai (Anissa *et al.*, 2019; Piontek *et al.*, 2013).

2.2. Landasan Teori

Pendekatan *nonlinear mixed-effect modeling (NLME)* atau farmakokinetik populasi merupakan metode yang digunakan untuk mengembangkan model farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) pada tingkat populasi. Pendekatan ini mampu mengestimasi parameter farmakokinetik yang meliputi laju absorpsi (k_a), volume distribusi (V_d), dan laju eliminasi (k), serta parameter farmakodinamik yang mencakup CC_0 , R_0 , k_{out} , dan IC_{50} , meskipun menggunakan data *sparse sampling*.

Model yang dihasilkan selanjutnya dievaluasi menggunakan *likelihood test*, *goodness-of-fit (observation versus prediction)*, dan *relative standard error (RSE)* untuk memastikan kemampuan prediksi dan keandalan estimasi parameter.

Selain mengestimasi parameter FK-FD, pendekatan NLME juga mampu mengidentifikasi pengaruh kovariat terhadap variabilitas antarindividu melalui metode *Conditional Sampling for Stepwise Approach based on Correlation Tests (COSSAC)*. Kovariat yang umum dievaluasi meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, BMI, kadar serum kreatinin, dan penyakit penyerta, yang diketahui dapat memengaruhi respon metformin, termasuk pada penggunaan terapi kombinasi antidiabetes oral yang berpotensi menimbulkan interaksi farmakokinetik maupun farmakodinamik. Oleh karena itu, model FK-FD populasi yang memenuhi kriteria evaluasi dapat dimanfaatkan sebagai dasar penerapan TDM untuk mendukung evaluasi dan rekomendasi regimen dosis metformin secara individual.

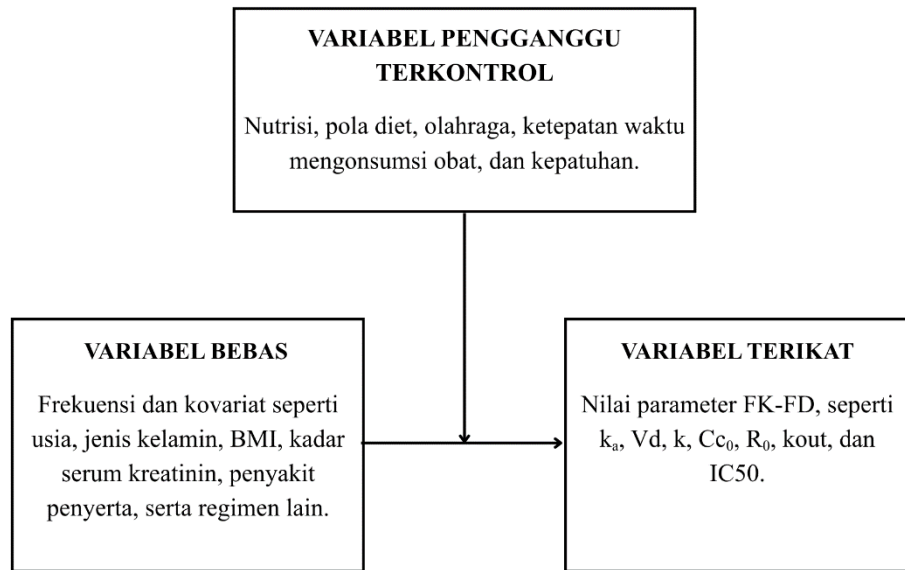
2.3. Hipotesis

1. Pemodelan FK-FD populasi metformin pada terapi kombinasi dengan pendekatan NLME pada kondisi *sparse sampling* menghasilkan parameter evaluasi pemodelan yang meliputi *likelihood test*, *goodness of fit plot (observation versus prediction)*, serta nilai RSE yang memenuhi persyaratan validasi model. Parameter farmakokinetik yang dianalisis meliputi V_d , k_a , dan k , sedangkan parameter farmakodinamik mencakup CC_0 , R_0 , k_{out} , dan IC_{50} , yang berada dalam rentang referensi dan mendukung interpretasi klinis.
2. Pemodelan FK-FD populasi metformin dengan pendekatan NLME mampu mengidentifikasi pengaruh kovariat terhadap parameter farmakokinetik dan farmakodinamik metformin melalui analisis kovariat menggunakan metode COSSAC.

2.4. Kerangka Empiris

Pemodelan FK-FD populasi dan hasil TDM memberikan dasar dalam evaluasi serta penyusunan rekomendasi regimen dosis metformin pada pasien DM tipe 2 dewasa yang menerima terapi kombinasi.

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3. Kerangka Konsep

BAB III

METODE

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan observasional dengan desain *prospective cross-sectional*.

3.2 Responden Penelitian

Responden penelitian ini adalah pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi :

1. Berusia antara 18 hingga 59 tahun.
2. Pasien diabetes melitus tipe 2 yang menerima terapi metformin bersama antidiabetik oral (ADO) lainnya dengan berbagai regimen setidaknya selama 1 bulan.
3. Menyatakan kesediaan ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *Informed Consent Form* (ICF).

Kriteria eksklusi meliputi:

1. Menghentikan penggunaan metformin atau terapi kombinasi selama periode penelitian karena adanya kontraindikasi atau kejadian asidosis laktat terkait metformin (*Metformin-Associated Lactic Acidosis* [MALA]).
2. Pasien mengalami perubahan regimen terapi menjadi monoterapi metformin selama proses penelitian berlangsung.
3. Pasien memiliki tingkat kepatuhan rendah.
4. Pasien mengalami perburukan kondisi klinis sehingga menghentikan penggunaan metformin.

Responden yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta memberikan persetujuan tertulis dengan menandatangani *informed consent form* (ICF) selanjutnya dilakukan pendataan karakteristik. Pengumpulan data dilakukan menggunakan *case report form* (CRF), yaitu formulir standar untuk mendokumentasikan data penelitian secara sistematis. Data yang dicatat meliputi

identitas responden, karakteristik demografi (usia, jenis kelamin, berat badan, dan tinggi badan), serta informasi klinis yang mencakup penyakit penyerta, hasil pemeriksaan laboratorium, dan riwayat terapi yang sedang dijalani.

3.3 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Dlingo dan Puskesmas Cangkringan sebagai lokasi rekrutmen responden. Pada kedua puskesmas tersebut dilakukan identifikasi dan seleksi pasien diabetes melitus tipe 2 yang menjalani terapi metformin dalam kombinasi dengan antidiabetik oral lainnya berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Responden yang memenuhi kriteria dan bersedia mengikuti penelitian selanjutnya menjalani tahapan pengambilan data serta pengambilan sampel sesuai dengan prosedur penelitian. Analisis kadar metformin dalam plasma dilakukan di Laboratorium Riset FMIPA UII.

3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Penelitian

Adapun variabel dalam penelitian ini mencakup :

1. Pasien terdiagnosis DM tipe 2 oleh dokter penanggung jawab dan telah mengonsumsi kombinasi metformin, serta memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi berdasarkan rekam medis.
2. Data farmakokinetik yang diperoleh dalam penelitian ini adalah kadar metformin dalam plasma darah.
3. Data farmakodinamik yang diperoleh dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah puasa (GDP).
4. *Software* Monolix 2024R1 digunakan untuk pengembangan model FK-FD populasi metformin menggunakan pendekatan NLME.
5. *Software* Simulx 2024R1 digunakan untuk melakukan simulasi regimen dosis metformin berdasarkan parameter model populasi dan hasil TDM.
6. Evaluasi parameter model mencakup pengujian *likelihood*, *goodness of fit plot* (*observation versus prediction*), nilai RSE, serta kesesuaian dengan nilai acuan.
7. Parameter FK-FD populasi metformin meliputi V_d , k_a , k , CC_0 , R_0 , k_{out} , dan IC_{50} yang diperoleh dari *software* Monolix 2024R1.

- a. V_d menunjukkan volume distribusi obat ke jaringan tubuh dibandingkan dengan konsentrasinya dalam plasma.
 - b. Konstanta kecepatan absorpsi (k_a) menunjukkan seberapa cepat obat diserap dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi darah.
 - c. Konstanta laju eliminasi obat yang dilambangkan dengan k menunjukkan seberapa cepat kadar obat menurun dalam plasma.
 - d. C_{c0} adalah konsentrasi obat pada awal pengamatan yang digunakan sebagai kondisi awal dalam pemodelan FK-FD.
 - e. Konstanta laju hilangnya respon (k_{out}) menggambarkan kecepatan berkurangnya respon obat.
 - f. IC_{50} adalah konsentrasi obat yang diperlukan untuk menghambat 50% dari respon obat. Semakin kecil nilai IC_{50} , maka semakin tinggi potensi obat dalam menghasilkan efek penghambatan.
8. Parameter FK-FD populasi metformin meliputi C_{ssmin} dan C_{ssmaks} yang diperoleh dari *software* Simulx 2024R1.
 - a. C_{ssmin} (*minimum steady-state concentration*) adalah konsentrasi obat terendah dalam plasma pada keadaan tunak (*steady state*), yang umumnya terjadi sesaat sebelum pemberian dosis berikutnya.
 - b. C_{ssmaks} (*maximum steady-state concentration*) adalah konsentrasi obat tertinggi dalam plasma pada keadaan tunak (*steady state*), yang dicapai setelah pemberian dosis dan sebelum kadar obat kembali menurun.
 9. Evaluasi dan penyusunan rekomendasi regimen dosis berdasarkan hasil TDM) dilakukan menggunakan perangkat lunak Simulx 2024R1.
 10. Faktor kovariat pasien, seperti usia, jenis kelamin, *Body Mass Index* (BMI), serum kreatinin (Scr), penggunaan obat kombinasi (misalnya glimepirid), serta penyakit penyerta yang berpengaruh terhadap profil FK-FD metformin.
 11. Penyesuaian dosis dilakukan dengan mempertimbangkan ketercapaian kadar obat (0,4 mg/dL-5 mg/dL) dalam darah dan pencapaian kadar glukosa darah (70-130mg/dL).

3.5 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain standar metformin (*grade* BPFI, BPOM), ranitidin sebagai standar internal (*grade* BPFI, BPOM), plasma darah pasien DM tipe 2, asetonitril (pro LC, J.T BAKER), *water for injection* (WFI), kalium dihidrogen fosfat/ KH_2PO_4 (pro analisis, Merck), dikalium hidrogen fosfat/ K_2HPO_4 (pro analisis, Merck), methanol (pro LC, J.T. Baker), *blue tip*, *yellow tip*, *sput* 1 cc (One Health Medical), *syringe filter* (Microlab Scientific), dan *membrane filter* 0,45 μL (Labfil).

3.6 Alat Penelitian

Penelitian ini menggunakan *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC) yang dilengkapi dengan *Diode Array Detector* (DAD Dionex Ultimate 3000) merk Thermofisher sebagai instrumen utama untuk analisis kadar metformin dalam plasma. Pemisahan kromatografi dilakukan menggunakan kolom C18 dengan dimensi 100 mm x 2,1 mm, ukuran 3 μm (Purospher® STAR RP-18 *end-capped*). Data hasil analisis UHPLC diolah menggunakan *software* Chromeleon. Selanjutnya analisis dan pemodelan FK-FD berbasis populasi dilakukan menggunakan *software* Monolix 2024R1 yang berlisensi dari Lixoft.

Peralatan pendukung yang digunakan meliputi peralatan gelas laboratorium (gelas beaker, gelas ukur, labu ukur kapasitas 10-100 mL, dan tabung reaksi) (Pyrex®), serta spatula berbahan *stainless steel*. Instrumen tambahan yang digunakan antara lain timbangan analitiksemi mikro (Mettler® Toledo XS 205), mikropipet volume 5–50 μL dan 100–1000 μL ,) (Transferpette®), vorteks (Heidolph REAX Top) , *ultrasonic bath* (Skymen JP-040S), *hot plate with magnetic stirrer* (Heidolph MR 3002), *speedvac rotary evaporator* (Thermoscientific SPD2030), *centrifuge* (Thermoscientific Heraeus Pico 17), alat vakum filtrasi (Duran) dan pompa vakum filtrasi (Merck).

3.7 Cara Kerja Penelitian

3.7.1 Pengajuan Kelaikan Etik

Kelaikan etik diajukan oleh peneliti kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

3.7.2 Pengambilan Data Sampel Plasma

Sejumlah 13 pasien diabetes melitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi serta bersedia berpartisipasi melalui penandatanganan ICF akan menjalani pengambilan sampel darah secara serial untuk mendukung analisis farmakokinetik dan farmakodinamik metformin pada terapi kombinasi. Pengambilan sampel dilakukan pada tiga titik waktu, yaitu sebelum pemberian obat (0 jam), pada fase puncak konsentrasi obat (0,5; 1; 2; dan 4 jam), serta pada fase eliminasi (6, 8; 10; 12; dan 18 jam).

Sampel darah yang terkumpul akan diproses untuk memperoleh plasma, yang selanjutnya dianalisis guna menentukan konsentrasi metformin. Selain itu, sebagian sampel akan digunakan untuk penilaian parameter farmakodinamik, seperti kadar glukosa darah, guna mendukung pembangunan model FK-FD populasi. Hasil analisis ini diharapkan dapat digunakan untuk mengoptimalkan penerapan TDM pada pasien dengan terapi kombinasi.

3.7.3 Penetapan Kadar Metformin dalam Sampel Darah

Plasma yang didapatkan dari pemrosesan sampel darah berperan sebagai matriks utama untuk analisis kuantitatif metformin. Penetapan kadar metformin dilakukan dengan metode UHPLC yang sebelumnya telah divalidasi. Prosedur preparasi sampel diawali dengan penambahan ranitidin HCl sebagai standar internal sebanyak 50 μ L kedalam 450 μ L sampel plasma pasien. Campuran tersebut kemudian divortex selama 1 menit hingga homogen. Selanjutnya, ditambahkan 1 mL asetonitril untuk proses presipitasi protein, kemudian campuran di sentrifugasi selama 10 menit pada kecepatan 10.000 rpm. Supernatan hasil sentrifugasi selanjutnya diuapkan menggunakan *speed vacum evaporator* pada suhu 60°C selama maksimal 1 jam 40 menit sehingga diperoleh ekstrak kering. Ekstrak kering

kemudian direkonstitusi dengan 500 μ L fase gerak dan divorteks selama 10 menit. Larutan hasil rekonstitusi disaring menggunakan *syring filter* ke dalam vial dengan spuit 1cc. Sampel yang telah dipreparasi selanjutnya diinjeksikan kedalam sistem UHPLC untuk dilakukan analisis.

Tabel 3. 1. Sistem Instrumen UHPLC

Komponen UHPLC	Kondisi
Fase gerak	Kombinasi buffer fosfat (KH_2PO_4 dan K_2HPO_4) : ACN (70:30 v/v) dan SLS 0,29 mM Ph 3,8
Fase diam	Kolom C18 (100 mm x 2,1 mm, ukuran 3 μ m)
Detektor	<i>Diode Array Detector</i>
Panjang gelombang	215 nm
Kecepatan alir	0,1 mL/menit
Volume injeksi	5 μ L
Suhu	35°C
Teknik elusi	Isokratik

Keterangan : SLS (*Sodium Lauryl Sulfate*)

3.7.4 Pengembangan Model FK-FD Berbasis Populasi

Pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) metformin dilakukan menggunakan perangkat lunak Monolix 2024R1 dengan pendekatan NLME. Model dikembangkan berdasarkan data konsentrasi metformin plasma dan kadar glukosa darah pasien untuk memperoleh parameter farmakokinetik dan farmakodinamik populasi. Evaluasi model dilakukan menggunakan nilai *likelihood*, *goodness-of-fit* (*observation versus prediction*), dan RSE. Selanjutnya, analisis kovariat dilakukan menggunakan metode COSSAC untuk mengidentifikasi pengaruh karakteristik pasien terhadap parameter model. Kovariat yang dievaluasi meliputi usia, jenis kelamin, BMI, klirens kreatinin, serum kreatinin, komorbiditas, dan kepatuhan terapi dengan batas signifikansi statistik $p < 0,05$.

3.7.5 Optimalisasi Dosis berdasarkan Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

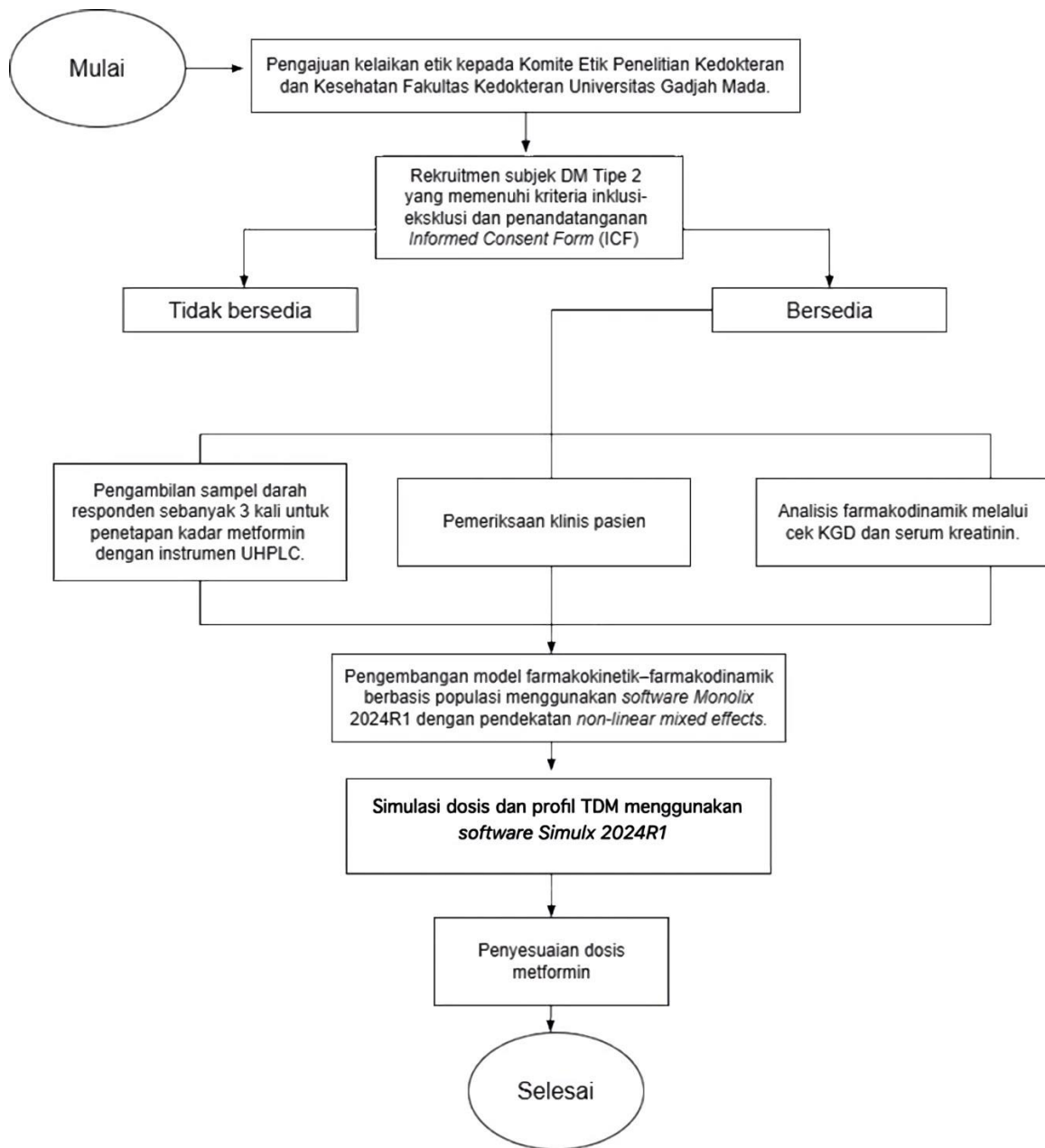
Simulasi dan prediksi profil konsentrasi metformin dilakukan menggunakan Simulx 2024R1 dengan memanfaatkan data kadar metformin dalam plasma serta parameter model FK-FD populasi yang diperoleh dari Monolix 2024R1. Selanjutnya, hasil simulasi dibandingkan dengan rentang konsentrasi terapeutik yang mengacu pada referensi. Jika estimasi kadar obat belum optimal, simulasi

pengaturan ulang regimen dosis dijalankan secara bertahap hingga profil konsentrasi memenuhi target klinis yang diharapkan.

3.8 Analisis Hasil

Hasil pemodelan FK-FD diinterpretasikan berdasarkan parameter model yang diperoleh, evaluasi performa model, dan pengaruh kovariat terhadap parameter farmakokinetik-farmakodinamik metformin. Selanjutnya, hasil simulasi regimen dosis dievaluasi berdasarkan ketercapaian rentang konsentrasi terapeutik metformin dan target glukosa darah puasa. Hasil tersebut kemudian dibandingkan dengan penelitian terdahulu sebagai dasar pembahasan dan penyusunan rekomendasi regimen dosis.

3.9 Alur Penelitian



Gambar 3. 1. Alur Penelitian

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji hasil pemodelan Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK-FD) metformin berbasis populasi pada pasien terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) menggunakan teknik pengambilan data terbatas (*sparse sampling*). Melalui pemodelan tersebut diharapkan dapat diperoleh informasi mengenai variasi karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik antar pasien, estimasi parameter model yang relevan, serta kovariat yang berkontribusi terhadap perbedaan respon terapi. Seluruh prosedur penelitian telah memperoleh izin dan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dengan nomor dokumen KE/FK/1499/EC/2025.

Penelitian ini diawali dengan proses skrining terhadap 43 pasien diabetes melitus tipe 2 yang mengikuti Program Pengelolaan Penyakit Kronis (Prolanis) di Puskesmas Dlingo dan Puskesmas Cangkringan. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, sebanyak 13 pasien memenuhi persyaratan penelitian dan bersedia mengikuti seluruh rangkaian penelitian. Data dari seluruh responden tersebut selanjutnya digunakan dalam analisis farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) populasi.

4.1. Profil Demografi dan Klinis Pasien DM Tipe 2 yang Menerima

Pengobatan Metformin

Karakteristik demografis dan klinis responden penelitian disajikan sebagai gambaran kondisi dasar pasien yang menjadi subjek penelitian. Karakteristik tersebut mencakup aspek demografi, parameter klinis, regimen terapi, serta penyakit dan terapi penyerta. Rincian karakteristik responden disajikan pada **Tabel**

4.1.

Tabel 4. 1. Profil Demografi dan Klinis 13 Responden

No	Karakterisasi	Rata-rata $\pm$ SD
1	Usia (Tahun)	55,74 $\pm$ 2,29
2	Jenis Kelamin	
	Laki-laki	1/13 (7,69%)
	Perempuan	12/13 (92,31%)
3	<i>Body Mass Index</i> (BMI), dengan kategori	
	Kurang (< 18,5)	1/13 (7,69%)
	Normal (18,5-22,9)	5/13 (38,46%)
	Berlebih (23,0-24,9)	4/13 (30,77%)
	Obesitas I (25-29)	1/13 (7,69%)
	Obesitas II ($\geq$ 30)	2/13 (15,38%)
4	Glukosa Darah Puasa	115,21 $\pm$ 46,93
5	Nilai Serum Kreatinin (mg/dL)	0,69 $\pm$ 0,18
6	Klirens Kreatinin (mL/menit)	91,46 $\pm$ 29,14
	Normal ($\geq$ 90)	8/13 (61,54%)
	Ringan (60-90)	2/13 (15,38%)
	Sedang (30-59)	3/13 (23,08%)
	Berat (<30)	0/13 (0%)
7	Jenis Terapi Kombinasi	
	Metformin + glimepirid	13 (100%)
8	Dosis dan Frekuensi Metformin	
	500 mg, 1x sehari	7/13 (53,85%)
	500 mg, 2x sehari	4/13 (30,77%)
	500 mg, 3x sehari	2/13 (15,38%)
9	Penyakit Penyerta	
	Hipertensi	6/13 (46,15%)
10	Terapi Obat Penyerta	
	Amlodipin	6/13 (46,15%)

Keterangan : SD (*Standard Deviasi*); Kategori BMI mengacu pada Okawa *et al.*, (2025) ; Kategori fungsi ginjal berdasarkan nilai klirens kreatinin (ClCr) mengacu pada Stevens *et al.* (2024)

Berdasarkan **Tabel 4.1** rerata usia responden berada pada kelompok usia dewasa akhir, yang merupakan kelompok berisiko tinggi mengalami diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2). Peningkatan prevalensi DM tipe pada kelompok usia di atas 55 tahun telah banyak dilaporkan dengan kisaran prevalensi sebesar 6,3–12,5% di Indonesia (Taslim *et al.*, 2026). Kondisi ini berkaitan dengan proses penuaan yang menyebabkan penurunan fungsi sel β pankreas, peningkatan resistensi insulin,

serta perubahan komposisi tubuh yang mengganggu homeostasis glukosa. Oleh karena itu, karakteristik usia responden pada penelitian ini sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2 yang bersifat progresif dan menjadikan kelompok usia tersebut lebih rentan mengalami penyakit ini. (Tudurí *et al.*, 2022).

Dari aspek demografi, sebagian besar responden penelitian merupakan perempuan (92,31%), sejalan dengan pola epidemiologi diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Data RISKESDAS menunjukkan bahwa perempuan memiliki risiko prediabetes dan diabetes yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki, didukung oleh tinjauan literatur yang melaporkan prevalensi DM tipe 2 pada perempuan ($\pm 9,6\%$) lebih tinggi daripada laki-laki ($\pm 6,9\%$) (Liberty *et al.*, 2024; Taslim *et al.*, 2026). Dominasi responden perempuan pada penelitian ini diduga berkaitan dengan meningkatnya risiko DM tipe 2 pada wanita pascamenopause, akibat penurunan kadar estrogen yang memicu peningkatan resistensi insulin, redistribusi lemak ke arah abdominal, serta gangguan metabolisme glukosa (Wang *et al.*, 2022).

Berdasarkan kategori BMI, lebih dari separuh pasien (53,85%) termasuk kelompok *overweight* dan obesitas. Kondisi obesitas dapat mengubah volume distribusi obat akibat perubahan komposisi tubuh, serta meningkatkan klirens melalui peningkatan fungsi filtrasi dan sekresi ginjal. Karena metformin diekskresikan terutama melalui ginjal tanpa mengalami metabolisme, variasi BMI dapat berkontribusi terhadap perbedaan paparan obat antar pasien (Belančić & Al-Sallami, 2025; Smit *et al.*, 2018).

Nilai serum kreatinin dan klirens kreatinin merupakan karakteristik klinis yang penting karena berkaitan langsung dengan keamanan penggunaan metformin. Berdasarkan hasil penelitian, sebagian besar responden memiliki fungsi ginjal normal, meskipun 23,08% responden berada pada kategori penurunan fungsi ginjal sedang. Mayoritas responden masih memenuhi kriteria penggunaan metformin, mengingat obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus ($eGFR$) <30 mL/menit/1,73 m² akibat meningkatnya risiko *metformin-associated lactic acidosis* (MALA). Pada pasien dengan $eGFR$ <45 mL/menit/1,73 m² atau klirens kreatinin 30–60 mL/menit, penyesuaian dosis dianjurkan, dengan dosis

metformin dibatasi hingga maksimal 1.000 mg/hari untuk mencegah akumulasi obat (ADA, 2024; Rahma *et al.*, 2024). Sejalan dengan rekomendasi tersebut, regimen metformin yang paling banyak digunakan pada penelitian ini adalah 500 mg satu kali sehari, yang diduga berkaitan dengan penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal, meskipun keputusan terapi juga dapat dipengaruhi oleh faktor klinis lain.

Meskipun penelitian ini tidak membatasi jenis antidiabetik oral yang dikombinasikan dengan metformin, seluruh responden menerima terapi kombinasi metformin dan glimepirid. Penggunaan glimepirid sebagai terapi tambahan sesuai dengan rekomendasi tata laksana diabetes melitus tipe 2 pada pasien yang belum mencapai target glikemik dengan monoterapi metformin (ADA, 2024). Selain efektif menurunkan kadar glukosa darah, glimepirid juga masih banyak digunakan di fasilitas pelayanan kesehatan karena memiliki risiko hipoglikemia yang lebih rendah dibandingkan sulfonilurea generasi sebelumnya apabila digunakan sesuai indikasi (Kalra *et al.*, 2015; Schade *et al.*, 1998). Regimen metformin yang diberikan bervariasi, dengan penggunaan terbanyak yaitu 500 mg satu kali sehari. Variasi regimen tersebut mencerminkan penyesuaian terapi berdasarkan kondisi klinis dan target glikemik masing-masing pasien, serta berpotensi memengaruhi paparan metformin dalam plasma (*drug exposure*) dan respons farmakodinamik (Mohammadi *et al.*, 2022).

Hipertensi merupakan komorbid yang paling banyak ditemukan pada responden dan seluruh pasien dengan hipertensi mendapatkan terapi amlodipin. Hipertensi merupakan komorbid yang sering menyertai diabetes melitus tipe 2 karena kedua kondisi tersebut memiliki mekanisme patofisiologi yang saling berkaitan, antara lain resistensi insulin, disfungsi endotel, peningkatan kekakuan arteri, inflamasi kronis, dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Kondisi tersebut berkontribusi terhadap meningkatnya risiko komplikasi kardiovaskular maupun penyakit ginjal kronis pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Lastra *et al.*, 2014; Tabit *et al.*, 2010).

Sebanyak 46,15% subjek memiliki hipertensi sebagai komorbid dan seluruhnya mendapat terapi amlodipin, yaitu *calcium channel blocker* (CCB)

golongan dihidropiridin. Pemilihan amlodipin dinilai sesuai pada pasien DM tipe 2 karena bersifat netral secara metabolik, dengan pengaruh minimal terhadap metabolisme glukosa, lipid, maupun sensitivitas insulin (Joshi *et al.*, 2026). Sebuah studi kohort melaporkan bahwa penggunaan β -blocker meningkatkan risiko kejadian diabetes sebesar 28%, sedangkan ACE inhibitor maupun CCB tidak menunjukkan peningkatan risiko tersebut (Gress *et al.*, 2000). Oleh karena itu, penggunaan amlodipin pada penelitian ini diperkirakan tidak memberikan pengaruh bermakna terhadap kontrol glikemik maupun profil farmakokinetik regimen metformin–glimepirid, sehingga kecil kemungkinannya menjadi faktor perancu dalam pemodelan FK-FD.

4.2. Pengukuran Kadar Metformin dalam Sampel Plasma dari 13 Responden

Penetapan kadar metformin dilakukan dalam dua kali replikasi menggunakan plasma darah 13 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel dilakukan pada tiga titik waktu untuk setiap responden dengan pendekatan *sparse sampling*. Metode pengambilan sampel pada penelitian ini mengacu pada hasil penelitian (Nugroho *et al.*, 2017) yang menunjukkan bahwa pendekatan *population pharmacokinetics* dapat menghasilkan estimasi parameter yang andal dengan *sparse sampling*, yaitu 1–3 titik waktu pengambilan sampel per responden pada 20 responden. Meskipun jumlah subjek dalam penelitian ini lebih sedikit, pengambilan sampel sebanyak tiga titik waktu pada setiap responden tetap menerapkan prinsip *sparse sampling*. Kombinasi waktu pengambilan sampel pada masing-masing responden disajikan pada Tabel 4.2. **Tabel 4.2.**

Tabel 4. 2 Distribusi Responden Berdasarkan Klasifikasi Titik Waktu Pengambilan Sampel (N = 13)

Klasifikasi	Titik sampling (jam ke-)	Jumlah Responden
Pra-pemberian obat	0	9
	1	2
	2	6
	3	5
	3,25	1
	3,5	2
	4	1
Absorpsi	5	1
	6	1
	7	2
	7,5	1
	8	3
	9	2
	10	2
Eliminasi		

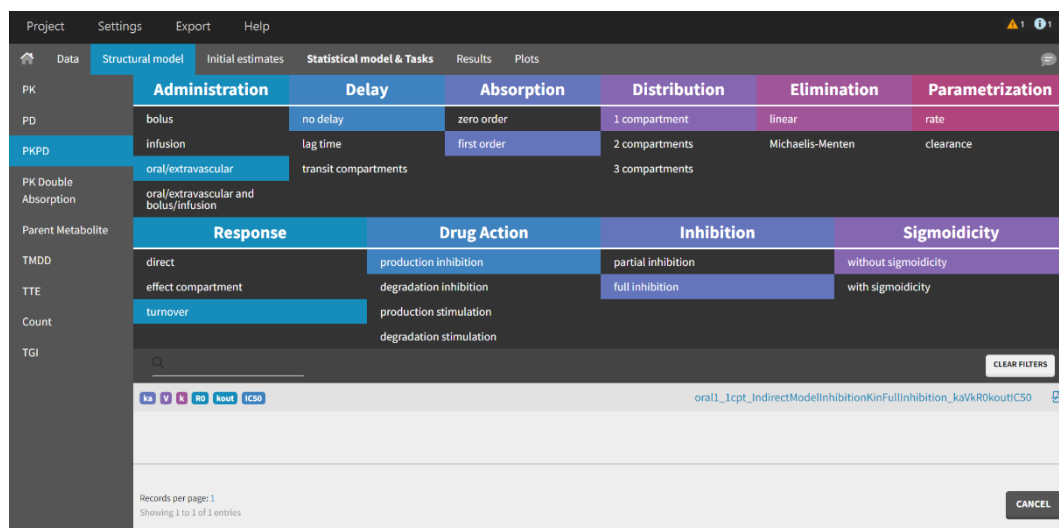
Keterangan : N (jumlah responden)

Berdasarkan **Tabel 4.2**, pengambilan cuplikan darah dilakukan pada 14 titik sampling dengan total 38 observasi yang mencakup fase pra-pemberian obat, absorpsi, dan eliminasi. Distribusi titik sampling dirancang untuk merepresentasikan perubahan konsentrasi metformin selama proses farmakokinetik. Titik sampling *predose* digunakan sebagai konsentrasi dasar sebelum pemberian dosis berikutnya, sedangkan titik pada fase absorpsi digunakan untuk mengidentifikasi C_{maks} dan T_{maks} , serta titik pada fase eliminasi digunakan untuk mengestimasi konstanta eliminasi (k) dan waktu paruh ($t_{1/2}$) (Prisys Biotech, 2026). Meskipun setiap responden tidak menjalani pengambilan sampel pada seluruh titik waktu dan distribusi titik sampling tidak tersebar merata, pendekatan *sparse sampling* memungkinkan seluruh data dianalisis secara simultan menggunakan pendekatan NLME, sehingga profil farmakokinetik metformin pada tingkat populasi tetap dapat diestimasi secara andal (Mould & Upton, 2013).

4.3. Pengembangan Model FK-FD Metformin

4.3.1 Pengembangan dan Evaluasi Model FK-FD pada 13 Responden menggunakan Software Monolix 2024R1

Tahapan pertama dalam penyusunan model FK-FD menggunakan perangkat lunak Monolix 2024R1 adalah menetapkan model struktural yang sesuai dengan data penelitian. Penelitian ini mengadopsi model struktural yang telah divalidasi oleh (Pradana *et al.*, 2023a) sebagai dasar pemodelan, sehingga model tersebut diharapkan mampu merepresentasikan karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik metformin pada populasi penelitian. Konfigurasi model struktural dapat dilihat pada **Gambar 4.1**, sedangkan uraian rinci mengenai komponen model disajikan pada **Lampiran 6**.

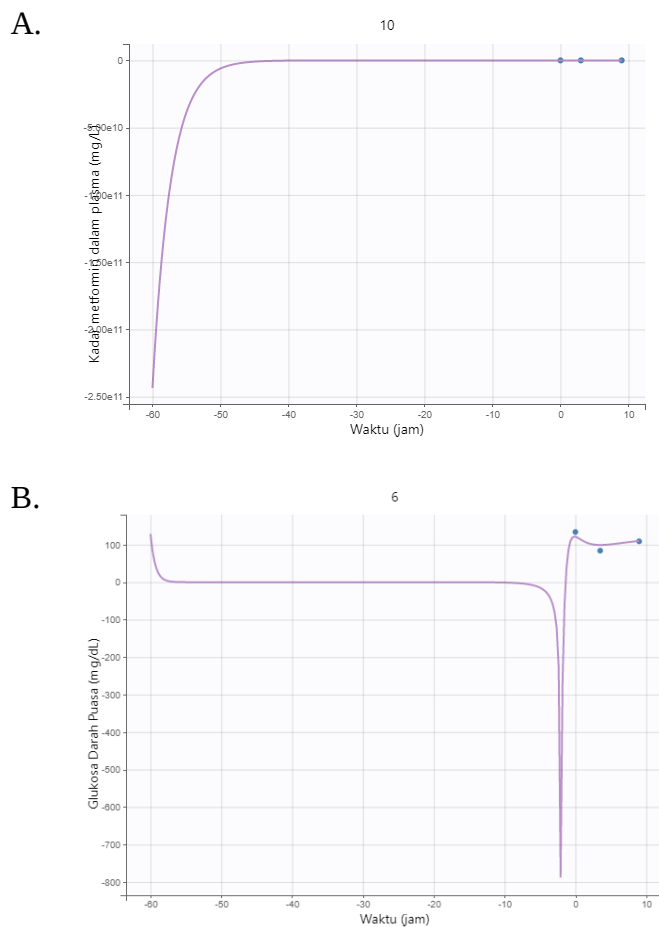


Gambar 4. 1. Model Struktural yang digunakan

Gambar 4.1 menunjukkan pemilihan model struktural PK/PD pada perangkat lunak Monolix, yaitu model farmakokinetik satu kompartemen dengan absorpsi orde pertama, eliminasi linear, serta model farmakodinamik *indirect response* dengan *production inhibition*. Model ini dipilih karena sesuai dengan karakteristik metformin yang diberikan secara oral, mengalami absorpsi mengikuti kinetika orde pertama, dan dieliminasi terutama melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah (Mould & Upton, 2013). Selain itu, model *indirect response* dengan *production inhibition* mampu menggambarkan mekanisme kerja metformin dalam menurunkan kadar glukosa melalui penghambatan produksi glukosa hepatic

(glukoneogenesis), sehingga sesuai digunakan pada pemodelan farmakodinamik metformin (Rena *et al.*, 2013).

Berdasarkan model struktural tersebut, selanjutnya dilakukan estimasi parameter menggunakan algoritma *Stochastic Approximation Expectation Maximization* (SAEM) pada *Monolix 2024R1* untuk memperoleh kombinasi parameter yang paling mampu merepresentasikan data penelitian. Hasil estimasi kemudian dievaluasi melalui kurva *individual fitting* yang membandingkan data observasi dengan prediksi model, sebagaimana ditampilkan pada **Gambar 4.2**.



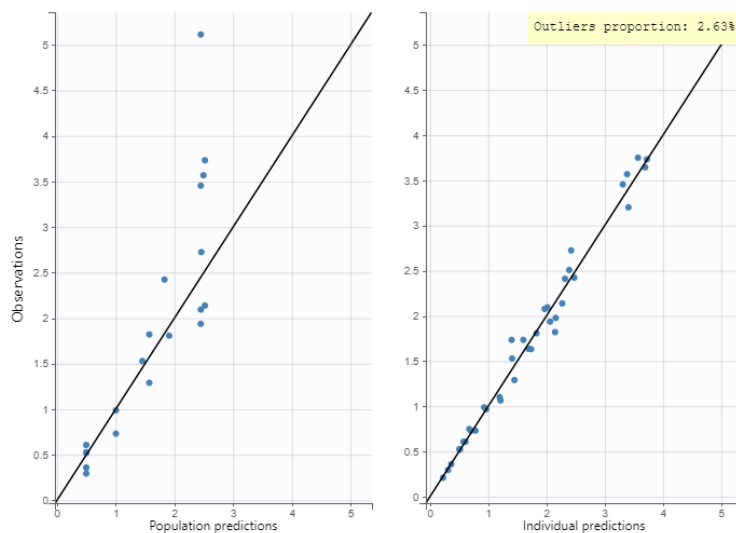
Gambar 4. 2. Kurva *Fitting Individual* antara Kadar Metformin Plasma terhadap Waktu (A) dan Kadar Glukosa Darah Puasa terhadap Waktu (B).

Kurva pada **Gambar 4.2** menunjukkan hasil *individual fitting* pada 13 responden, yaitu perbandingan antara data observasi (titik biru) dengan hasil prediksi model (garis ungu). Secara umum, garis prediksi mengikuti pola perubahan data observasi pada masing-masing responden, baik untuk konsentrasi metformin

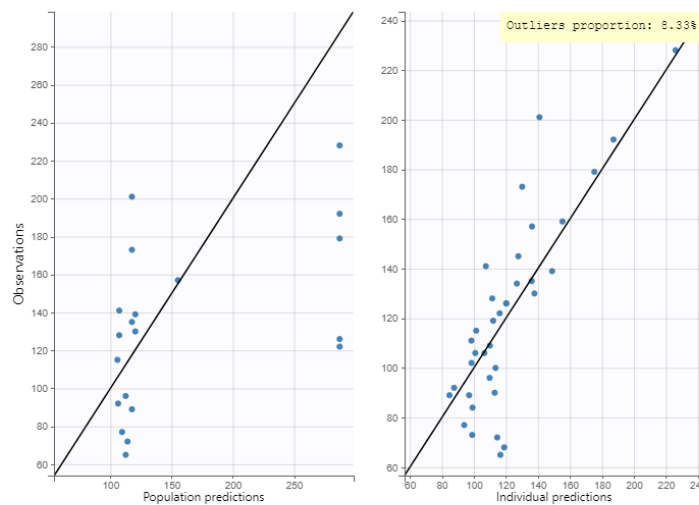
maupun respons glukosa darah puasa. Kesesuaian tersebut menunjukkan bahwa model mampu menggambarkan profil farmakokinetik dan farmakodinamik metformin secara individual, sehingga model dinilai memiliki kemampuan yang baik dalam merepresentasikan data hasil pengamatan.

Keberterimaan model selanjutnya dievaluasi menggunakan grafik *observation versus prediction* untuk menilai kesesuaian antara nilai observasi dan nilai prediksi, baik pada tingkat populasi maupun individu. Model dinilai memiliki kemampuan prediksi yang baik apabila sebaran titik mendekati garis diagonal dan proporsi *outliers* kurang dari 10% (Traynard *et al.*, 2020). Hasil evaluasi tersebut disajikan pada **Gambar 4.3**.

A.



B.



Gambar 4. 3. Kurva *Plot Fitting Observation vs. Prediction Individual* dan *Populasi Kadar Metformin Plasma vs. Waktu* (A) dan *Kadar Glukosa Darah Puasa vs. Waktu* (B)

Berdasarkan **Gambar 4.3**, nilai *outliers proportion* pada kurva kadar metformin plasma terhadap waktu sebesar 8,33%, sedangkan pada kurva glukosa darah puasa terhadap waktu sebesar 2,63%. Kedua nilai tersebut berada di bawah batas penerimaan ($<10\%$), sehingga menunjukkan bahwa sebagian besar data observasi dapat diprediksi dengan baik oleh model. Dengan demikian, model dinilai memiliki performa yang memadai dalam merepresentasikan profil farmakokinetik dan farmakodinamik metformin pada populasi penelitian..

Selain evaluasi secara visual, performa model juga dinilai secara kuantitatif menggunakan *likelihood test*, yang meliputi *Objective Function Value* (OFV), *Akaike Information Criterion* (AIC), *Bayesian Information Criterion* (BIC), dan *Corrected Bayesian Information Criterion* (BICc). Nilai OFV, AIC, BIC, dan BICc yang diperoleh disajikan pada **Tabel 4.3** sebagai dasar penilaian kesesuaian model dalam merepresentasikan data penelitian

Tabel 4. 3. Penilaian Model Struktural Berdasarkan Hasil *Likelihood Test*

Parameter	Model 1*	Model 2
-2 x <i>log-likelihood</i> (OFV)	385,41	426,96
<i>Akaike Information Criteria</i> (AIC)	417,41	458,96
<i>Bayesian Information Criteria</i> (BIC)	426,45	468
<i>Corrected Bayesian Information Criteria</i> (BICc)	442,1	483,6

Keterangan :

Model 1* : Pemberian oral, tidak ada penundaan absorpsi, absorpsi orde 1, distribusi model 1 kompartmen, eliminasi orde 1, respon *turnover*, *drug action production inhibitory*, *full inhibition*, *without simoidity*, menggunakan parameter Cc0 (model terbaik)

Model 2 : Pemberian oral, tidak ada penundaan absorpsi, absorpsi orde 1, distribusi model 1 kompartmen, eliminasi orde 1, respon *turnover*, *drug action production inhibitory*, *full inhibition*, *without simoidity*, tanpa menggunakan parameter Cc0

Berdasarkan **Tabel 4.3**, Parameter-parameter tersebut digunakan untuk membandingkan beberapa kandidat model selama proses pengembangan model, dengan nilai yang lebih rendah menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara kemampuan model dalam merepresentasikan data dan kompleksitas model (Lee *et al.*, 2021; Nugroho *et al.*, 2017). Pada penelitian ini dilakukan perbandingan antara model 1 dan model 2. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa model 1 memiliki nilai *log-likelihood* yang lebih kecil dibandingkan model 2, sehingga model 1 dipilih sebagai model terbaik. Berdasarkan hasil tersebut, model 1 dinilai paling sesuai untuk digunakan pada tahap analisis selanjutnya.

Model juga dapat dievaluasi berdasarkan persentase nilai *Relative Standard Error* (RSE) digunakan untuk mengevaluasi presisi estimasi parameter. Semakin kecil nilai RSE yang diperoleh, semakin tinggi tingkat presisi dan keandalan estimasi parameter yang dihasilkan model (Goulouze *et al.*, 2019).

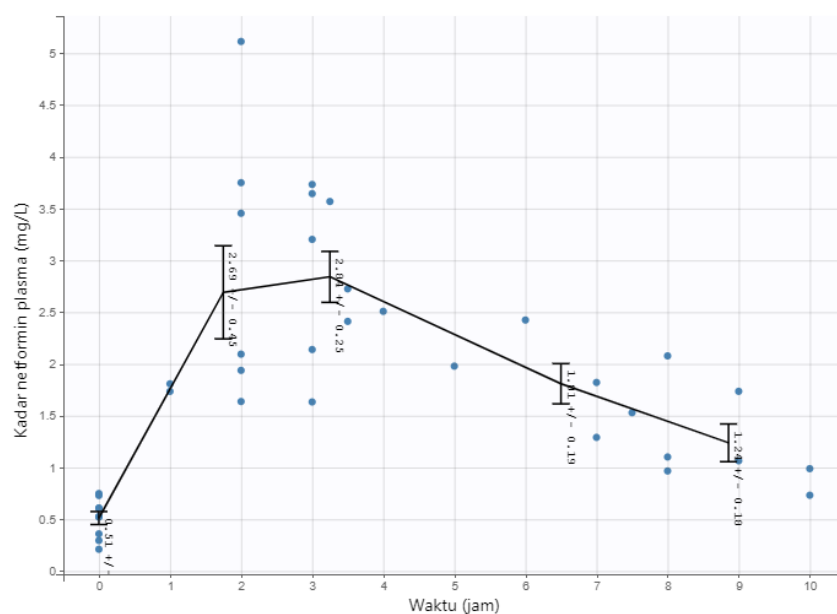
Tabel 4. 4. Nilai Parameter FK-FD Metformin berbasis Populasi Menggunakan Perangkat Lunak Monolix 2024R1

	Satuan	Nilai parameter	Linearisasi		Rujukan
			S.E.	R.S.E.(%)	
Fixed Effects					
ka_populasi	jam ⁻¹	0,37	0,015	4,15	1,19
V_populasi	L	89,38	9,11	10,2	180-438
k_populasi	jam ⁻¹	0,37	0,022	5,83	0,11
Cc ₀ _populasi	mg/L	0,5	0,074	14,9	
R ₀ _populasi	mg/dL	137,19	25,85	18,8	
kout_populasi	jam ⁻¹	1,48	0,2	13,7	0,68
IC ₅₀ _populasi		7,95	11,7	147	4,2
SD dari					
Random Effect					
Omega_ka		0,041	0,092	225	
omega_V		0,3	0,076	25,1	
omega_k		0,09	0,06	66,3	
omega_Cc ₀		0,39	0,12	31,7	
omega_R ₀		0,13	0,097	76,5	
omega_kout		0,068	0,071	105	
omega_IC ₅₀		0,19	0,2	107	
Error Model					
aCONC		NaN	NaN	NaN	
bFBG		NaN	NaN	NaN	

Keterangan : *Standard error (SD)*; *Standard Error (SE)*, *Relative Standard Error (RSE)*, volume distribusi (Vd), total klirens obat (Cl), konstanta laju absopsi (k), konsentrasi awal (Cc0), respon awal (R0), konsentrasi kehilangan respon (kout), konsentrasi yang menghasilkan 50% efek maksimal (IC50), *Not a Number (NaN)*. Referensi nilai rujukan (Choi *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2020.)

Parameter *fixed effect* menunjukkan nilai rata-rata suatu parameter pada level populasi, yang menjadi acuan umum bagi seluruh subjek dalam model. Di sisi lain, parameter *random effect* (omega) mencerminkan seberapa besar simpangan nilai parameter tiap individu terhadap rata-rata populasi tersebut, sehingga parameter ini mengindikasikan derajat variabilitas antarindividu dalam merespon obat (Mould & Upton, 2013). Berdasarkan data pada **Tabel 4.4** menunjukkan bahwa sebagian besar parameter *fixed effect* RSE di bawah 100%. Hal ini menandakan tingkat presisi estimasi yang tinggi (Marques & Vale, 2024). Sebaliknya, parameter *fixed effect* IC50, serta komponen *random effect* seperti omega_ka, omega_kout, dan omega_IC50 memiliki nilai RSE di atas 100% yang mengindikasikan bahwa model masih memiliki keterbatasan dalam mengestimasi parameter dan variabilitas antarindividu secara akurat. Kondisi ini kemungkinan dipengaruhi oleh jumlah

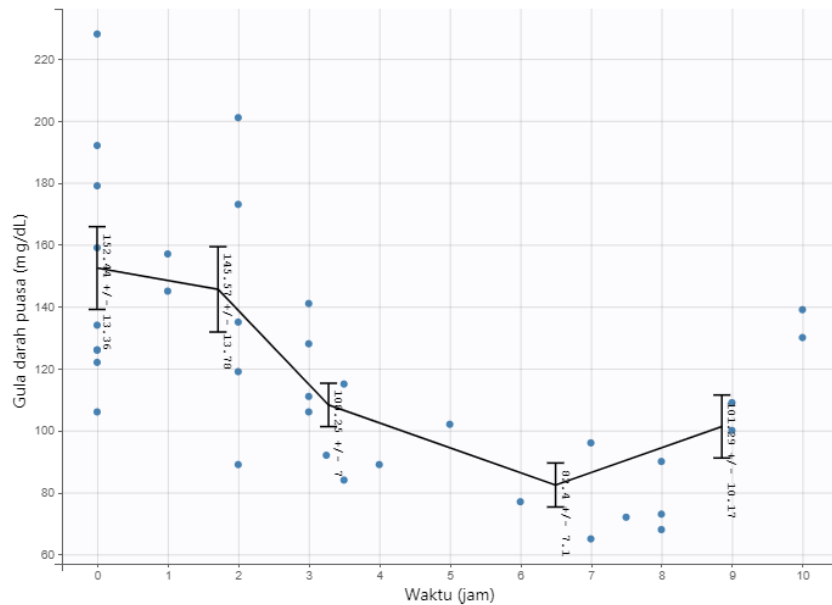
responden dan observasi yang terbatas, sehingga informasi yang tersedia belum cukup untuk mengestimasi parameter tersebut secara presisi, terutama di tengah tingginya variasi respons glukosa darah antarindividu. Meskipun penelitian ini menggunakan pendekatan *sparse sampling* yang sesuai untuk analisis *population pharmacokinetics* dengan metode NLME, keterbatasan jumlah data tetap dapat memengaruhi presisi estimasi beberapa parameter (Chan *et al.*, 2020).



Gambar 4. 4. Profil Kadar Metformin lawan Waktu (rata-rata ± SE) dari 13 Pasien DM Tipe 2 yang Mendapat Terapi Kombinasi Metformin.

Gambar 4.4 menunjukkan profil konsentrasi metformin dalam darah berdasarkan data observasi. Titik biru merepresentasikan konsentrasi masing-masing responden, sedangkan garis hitam menunjukkan rata-rata konsentrasi pada setiap waktu pengambilan sampel dengan *error bar* sebagai indikator variasi antarresponden. Konsentrasi metformin meningkat hingga mencapai puncak pada jam ke-3 dengan rata-rata $2,84 \pm 0,25$ mg/L, kemudian menurun secara bertahap akibat proses eliminasi. Seluruh rata-rata konsentrasi yang diperoleh pada setiap waktu pengambilan sampel masih berada dalam rentang terapeutik metformin

dalam plasma, yaitu 0,4–5 mg/L (Pradana *et al.*, 2023)



Gambar 4. 5. Profil Kadar Glukosa Darah Puasa lawan Waktu (rata-rata $\pm$ SE) dari 13 Pasien DM Tipe 2 yang Mendapat Terapi Kombinasi Metformin.

Pada **Gambar 4.5** menunjukkan perubahan kadar glukosa darah berdasarkan data observasi setelah pemberian metformin. Titik biru merepresentasikan kadar glukosa darah masing-masing responden, sedangkan garis hitam menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah pada setiap waktu pengamatan dengan *error bar* sebagai indikator variasi antarresponden. Berdasarkan hasil observasi, kadar glukosa darah mengalami penurunan setelah pemberian metformin, yaitu dari nilai awal sebesar $152,44 \pm 13,36$ mg/dL hingga mencapai kadar terendah pada jam ke-6 sebesar $80,40 \pm 7,21$ mg/dL. Setelah mencapai titik terendah, kadar glukosa darah mulai mengalami peningkatan kembali. Pola perubahan ini menunjukkan bahwa efek metformin terhadap penurunan glukosa darah tidak terjadi secara langsung setelah peningkatan kadar obat dalam tubuh, tetapi memerlukan waktu sebelum menghasilkan respons farmakodinamik maksimal.

Adanya keterlambatan (*delay*) antara perubahan konsentrasi metformin dan perubahan kadar glukosa darah tersebut mendukung pemilihan *Indirect Response*

Model (IDR) dalam pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik penelitian ini. Pada model IDR, efek obat tidak dimodelkan secara langsung terhadap konsentrasi obat, tetapi melalui mekanisme fisiologis yang memengaruhi proses produksi atau eliminasi biomarker (Guan *et al.*, 2025). Dalam penelitian ini, metformin diasumsikan memberikan efek melalui penghambatan proses produksi glukosa sehingga perubahan kadar glukosa darah mengikuti mekanisme biologis tubuh dan tidak selalu sejalan langsung dengan profil kadar metformin plasma.

4.3.2 Pengembangan Model Kovariat

Untuk mengetahui pengaruh karakteristik pasien terhadap parameter farmakokinetik dan farmakodinamik metformin, dilakukan analisis kovariat menggunakan metode COSSAC pada perangkat lunak Monolix 2024R1 (Ayrat *et al.*, 2021). Hasil analisis kovariat disajikan pada **Tabel 4.5**.

Tabel 4. 5 Hasil Analisis Kovariat

Parameter	Nilai <i>p</i> Uji Korelasi					
	Usia	Jenis Kelamin	BMI	Tinggi Badan	ClCr	Penyakit Penyerta
k_a_pop	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
k_pop	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
V_d_pop	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p=0,0027$	$p > 0,05$
Cc_0_pop	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
R_0_pop	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
k_{out_pop}	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p=0,0206$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IC_{50_pop}	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Keterangan : menunjukkan signifikansi uji korelasi ($p < 0,05$), konstanta laju absorpsi (k_a), konstanta eliminasi (k), volume distribusi (V_d), konsentrasi obat pada efek awal (Cc_0), laju pembentukan baseline (R_0), konstanta laju kehilangan (k_{out}), konsentrasi inhibisi maksimum setengah (IC_{50}), *Body Mass Index* (BMI), klirens kreatinin (ClCr), dan komorbid (penyakit penyerta).

Berdasarkan hasil analisis kovariat menggunakan metode COSSAC, **Tabel 4.5** menunjukkan bahwa volume distribusi metformin memiliki makna korelasi dengan *creatinine clearance* (ClCr). Hal ini sesuai dengan karakteristik metformin sebagai obat hidrofilik yang dieliminasi terutama melalui ginjal, sehingga perubahan fungsi ginjal dapat memengaruhi distribusi obat dalam tubuh (Duong *et al.*, 2013a). Parameter k_{out} juga menunjukkan korelasi bermakna dengan tinggi badan. Hasil ini mengindikasikan bahwa ukuran tubuh dapat memengaruhi laju perubahan respons glukosa. Temuan tersebut didukung oleh konsep penskalaan

alometrik yang menyatakan bahwa berbagai proses fisiologis, termasuk metabolisme glukosa-insulin, berkaitan dengan ukuran tubuh. Namun, karena tinggi badan bukan kovariat yang umum digunakan pada model *turnover* glukosa, hasil ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati dan dikonfirmasi pada penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar (Alskär *et al.*, 2017).

4.3.3 Profil Parameter FK-FD Berdasarkan Hasil Pemodelan Simulx 2024R1

Setelah model farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) diperoleh melalui Monolix 2024R1, tahap selanjutnya dilakukan simulasi menggunakan Simulx 2024R1. Simulasi ini bertujuan menghasilkan parameter farmakokinetik dan farmakodinamik pada tingkat individu berdasarkan model populasi yang telah dibangun. Parameter individu tersebut kemudian digunakan sebagai dasar untuk menghitung parameter farmakokinetik turunan, seperti kadar maksimum (C_{maks}) dan kadar minimum (C_{min}). Hasil simulasi disajikan pada **Tabel 4.6**.

Tabel 4. 6. Hasil Simulasi Parameter Farmakokinetik-farmakodinamik Individu Menggunakan Simulx 2024R1

ID	k_a	V_d (L)	k (jam^{-1})	C_{c0} (mg/L)	R_0	k_{out} (jam^{-1})	IC_{50}
1	0.36	135.05	0.38	0.41	128.50	1.49	7.76
2	0.37	54.85	0.38	0.46	149.63	1.47	8.54
3	0.37	65.14	0.37	0.61	126.47	1.49	7.85
4	0.36	120.51	0.38	0.58	138.64	1.46	7.93
5	0.37	60.57	0.36	0.66	127.36	1.48	7.67
6	0.37	105.09	0.38	0.68	128.43	1.50	7.86
7	0.36	109.97	0.37	0.61	136.33	1.48	8.14
8	0.36	94.59	0.38	0.51	145.44	1.47	8.41
9	0.37	82.37	0.38	0.31	132.42	1.50	7.94
10	0.36	59.49	0.34	0.23	134.41	1.49	8.74
11	0.37	99.05	0.37	0.70	127.31	1.49	7.86
12	0.37	105.22	0.38	0.37	164.05	1.48	8.56
13	0.36	112.63	0.37	0.51	154.77	1.49	8.28

Keterangan: Konstanta laju absorpsi (k_a); volume distribusi (V_d); konstanta laju eliminasi (k); konsentrasi awal pada kompartemen sentral (C_{c0}); respon awal (R_0); konstanta laju eliminasi respon (k_{out}); konsentrasi yang menghasilkan 50% efek inhibisi maksimum (IC_{50}).

Tabel 4.6 menunjukkan hasil estimasi parameter FK-FD individual yang diperoleh menggunakan Simulx 2024R1. Parameter volume distribusi memiliki rentang nilai paling besar, yaitu 54,85–135,05 L. Variasi tersebut mencerminkan heterogenitas antarindividu yang merupakan karakteristik khas analisis populasi, di mana estimasi parameter dipengaruhi oleh karakteristik biologis dan fisiologis masing-masing pasien (Traynard *et al.*, 2020). Variasi V_d ini juga sesuai dengan karakteristik metformin yang diketahui memiliki distribusi luas ke jaringan. Selain itu, Duong *et al.* (2013) melaporkan bahwa berat badan total dan *creatinine clearance* merupakan kovariat yang berpengaruh signifikan terhadap volume distribusi metformin

4.4. Profil Therapeutic Drug Monitoring (TDM) pada 13 Responden

Parameter farmakokinetik individual yang diperoleh dari simulasi menggunakan Simulx 2024R1 digunakan untuk mengevaluasi profil *therapeutic drug monitoring* (TDM) setiap pasien berdasarkan konsentrasi metformin minimum ($C_{ss_{min}}$) dan maksimum ($C_{ss_{maks}}$) pada kondisi *steady state*. Nilai kedua parameter tersebut diperoleh dari hasil simulasi Simulx, sedangkan pada pasien yang parameter individunya tidak dapat diestimasi oleh *software*, nilai $C_{ss_{min}}$ dan $C_{ss_{maks}}$ dihitung secara manual menggunakan parameter farmakokinetik yang tersedia.

Steady state dalam farmakokinetik merupakan kondisi kesetimbangan dinamis yang tercapai setelah pemberian obat berulang, di mana laju masuknya obat ke dalam sirkulasi sistemik sama dengan laju eliminasi obat, sehingga konsentrasi obat dalam plasma relatif konstan pada rentang terapeutik (Wadhwa & Cascella, 2026). Oleh karena itu, evaluasi *therapeutic drug monitoring* (TDM) dilakukan pada kondisi tersebut karena mencerminkan paparan obat yang stabil selama terapi. Keberhasilan terapi dinilai berdasarkan ketercapaian konsentrasi metformin pada keadaan *steady state*, yaitu $C_{ss_{min}}$ dan $C_{ss_{maks}}$ berada dalam rentang terapeutik 0,4–5 mg/L, serta glukosa darah puasa (GDP) telah mencapai target 70-130 mg/dL (PERKENI, 2024; Sutkowska *et al.*, 2021). Hasil evaluasi TDM pada masing-masing responden disajikan pada **Tabel 4.7**.

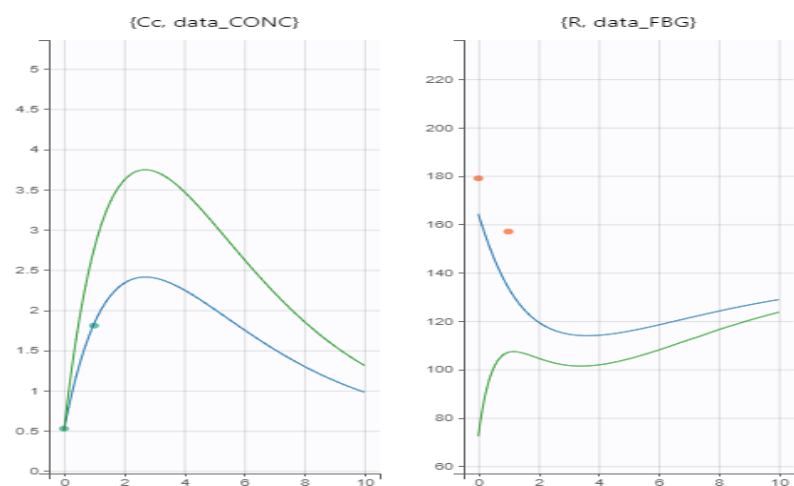
Tabel 4. 7. Analisis Ketercapaian Konsentrasi Terapeutik Metformin

ID	Dosis dan Frekuensi Sebelum Penyesuaian	Kadar metformin (mg/L)			GDP (mg/dL)			Keputusan	Rekomendasi
		C _{ssmin}	C _{ssmaks}	Interpretasi	Tertinggi	Terendah	Interpretasi		
1	500 mg, 3x sehari	0,34	0,96	BT	119	90	T	Pertahankan dosis	Monitoring kadar metformin
2	500 mg, 1x sehari	0,18	1,78	BT	135*	65*	T	Pertahankan dosis	Monitoring kadar metformin
3	500 mg, 1x sehari	0,32	1,81	BT	92	77	T	Pertahankan dosis	Monitoring kadar metformin
4	500 mg, 3x sehari	0,14	1,9	BT	159*	68*	T	Pertahankan dosis	Monitoring kadar metformin
5	500 mg, 2x sehari	0,38	1,97	BT	-	73	T	Pertahankan dosis	Monitoring kadar metformin
6	500 mg, 2x sehari	1,05	1,37	T	134	84	T	Pertahankan dosis	-
7	500 mg, 1x sehari	1,18	1,32	T	141	72	T	Pertahankan dosis	-
8	500 mg, 1x sehari	0,69	1,3	T	179	157	BT	Menaikkan dosis metformin	850 mg, 1x sehari dengan monitoring kadar metformin dan GDP dalam darah
9	500 mg, 1x sehari	0,6	1,21	T	126	96	T	Pertahankan dosis	-
10	500 mg, 2x sehari	0,12	2,1	BT	126*	100*	T	Pertahankan dosis	Monitoring kadar metformin
11	500 mg, 2x sehari	0,75	1,47	T	96	89	T	Pertahankan dosis	-
12	500 mg, 1x sehari	0,69	1,07	T	228	139	BT	Menaikkan dosis metformin	850 mg, 1x sehari dengan monitoring kadar metformin dan GDP dalam darah
13	500 mg, 1x sehari	0,69	1,21	T	192	130	T	Pertahankan dosis	-

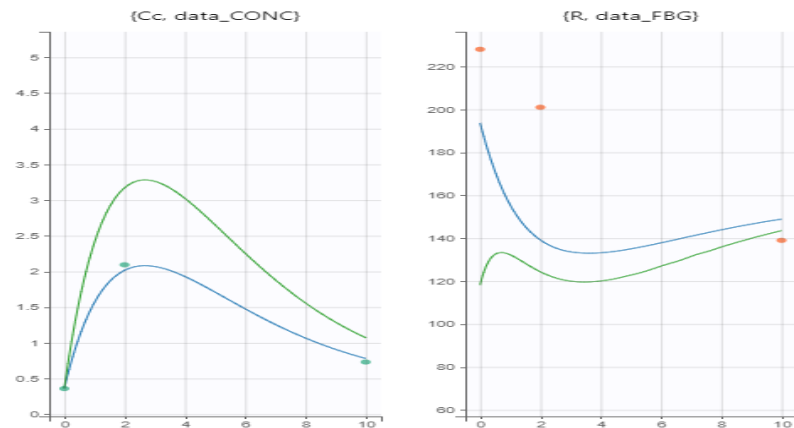
Keterangan : Gula Darah Puasa (GDP); belum tercapai (BT); tercapai (T); *diperoleh dari data asli responden. Target terapi tercapai apabila konsentrasi metformin *steady state* (C_{ssmin} dan C_{ssmaks}) berada dalam rentang terapeutik 0,4–5 mg/L dan GDP 70-130 mg/dL (PERKENI, 2024; Sutkowska et al., 2021).

Berdasarkan **Tabel 4.7**, hasil evaluasi menunjukkan bahwa sebagian besar responden memiliki kadar metformin dalam rentang terapeutik (0,4–5 mg/L), meskipun terdapat 46,2% responden dengan kadar di bawah target (C_{ssmin} kurang dari 0,4 mg/L) yang mengindikasikan paparan obat belum optimal dan memerlukan pemantauan berkala. Dari aspek klinis, 11 responden berhasil mencapai target glukosa darah puasa (GDP) 70–130 mg/dL, sementara 2 responden (ID 8 dan ID 12) gagal mencapai target dengan nilai GDP tetap di atas 130 mg/dL. Namun, kedua pasien tersebut memiliki kadar metformin yang masuk dalam rentang terapeutik, yang menandakan adanya ketidakoptimalan respons farmakodinamik meskipun paparan farmakokinetiknya sudah adekuat. Oleh karena itu, responden ID 8 dan ID 12 direkomendasikan untuk meningkatkan dosis metformin menjadi 850 mg sekali sehari disertai pemantauan kadar obat dan GDP secara berkala. Sedangkan bagi responden yang telah mencapai target GDP, dosis terapi saat ini dipertahankan, namun tetap disertai monitoring kadar metformin khusus bagi pasien berkadar sub-terapeutik guna mencegah penurunan paparan obat yang dapat mengganggu keberhasilan terapi jangka panjang.

A.



B.



Gambar 4. 6. Profil konsentrasi dan respon metformin hasil simulasi 850 mg 1x1 responden ID 8 (A); Profil konsentrasi dan respon metformin hasil simulasi 850 mg 1x1 responden ID 12 (B).

Berdasarkan visualisasi simulasi pada **Gambar 4.6** regimen metformin 850 mg dengan frekuensi sekali sehari dipilih karena efektif mempertahankan kadar obat dalam batas terapeutik (0,4–5 mg/L) dan memenuhi target glukosa darah <130 mg/dL. Melalui penilaian TDM, pengaturan dosis ini dinilai paling optimal untuk direkomendasikan kepada pasien. Seluruh dosis yang dianjurkan tersebut juga dipastikan aman lantaran masih di bawah ambang batas maksimal penggunaan metformin, yaitu 2.550 mg per hari (Panamuan, P. *et al.*, 2021). Dengan demikian, simulasi FK-FD berbasis populasi dapat dimanfaatkan sebagai dasar dalam menentukan regimen dosis metformin yang efektif dan aman secara individual.

4.5. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini masih memiliki keterbatasan karena dilakukan pada pasien rawat jalan sehingga beberapa faktor yang dapat memengaruhi respons farmakokinetik dan farmakodinamik, seperti pola makan, aktivitas fisik, kepatuhan penggunaan obat, serta ketepatan waktu konsumsi obat, belum dapat dikendalikan secara menyeluruh.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Pemodelan farmakokinetik-farmakodinamik (FK-FD) populasi metformin pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan pendekatan *sparse sampling* berhasil dikembangkan menggunakan Monolix 2024R1. Model akhir memenuhi kriteria evaluasi, ditunjukkan oleh penurunan *Objective Function Value* (OFV), *goodness-of-fit* yang baik, serta nilai *Relative Standard Error* (RSE) sebesar 5,85–39,30%. Parameter farmakokinetik yang diperoleh meliputi k_a 0,38 jam⁻¹, V_d 89,23 L, dan k 0,38 jam⁻¹, sehingga model mampu menggambarkan hubungan antara konsentrasi metformin dan respon glukosa darah puasa.
2. Analisis kovariat menggunakan metode COSSAC menunjukkan bahwa ClCr berpengaruh signifikan terhadap parameter volume distribusi ($p = 0,0027$), sedangkan tinggi badan berpengaruh signifikan terhadap parameter konstanta eliminasi respons ($p = 0,0206$).
3. Evaluasi *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) menunjukkan bahwa seluruh responden memiliki kadar metformin dalam rentang terapeutik pada kondisi *steady state*. Sebanyak 11 dari 13 responden mencapai target glukosa darah puasa, sedangkan dua responden memerlukan penyesuaian dosis menjadi metformin 850 mg 1x1 berdasarkan hasil simulasi. Dengan demikian, pemodelan FK-FD populasi dapat digunakan sebagai dasar dalam penentuan regimen dosis metformin secara individual.

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan mengoptimalkan struktur model dan mengevaluasi parameter yang masih memiliki presisi estimasi rendah agar diperoleh model dengan performa yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulrahman, Z., Alatrakji, M. Q., Al-Maliky, A. A., Hussein, K. I., & Hussain, S. A. (2023). Influence of metformin dose and treatment adherence on glycemic control, adiposity, and cardiovascular risk markers in Iraqi patients with T2DM. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*, 64(4). <https://doi.org/10.32007/jfacmedbagdad.6441939>
- Alpian, M., Alfarizi, M. L., & Almahera. (2022). Diabetes mellitus tipe 2 dan pengobatannya: Suatu tinjauan literatur. *Journal of Public Health and Medical Studies*, 1(1).
- Alskär, O., Karlsson, M. O., & Kjellsson, M. C. (2017). Model-Based Interspecies Scaling of Glucose Homeostasis. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 6(11), 778–786. <https://doi.org/10.1002/psp4.12247>
- American Diabetes Association. (2024). *Standards of care in diabetes 2024* (Vol. 47). Diabetes Care. <https://diabetesjournals.org/care>
- Anissa, S., Musfiroh, I., & Indriati, L. (2019). Perbandingan metode analisis instrumen HPLC dan UHPLC: Article review. *Jurnal Farmaka*, 17(3).
- Ayral, G., Si Abdallah, J. F., Magnard, C., & Chauvin, J. (2021). A novel method based on unbiased correlations tests for covariate selection in nonlinear mixed effects models: The COSSAC approach. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 10(4), 318–329. <https://doi.org/10.1002/psp4.12612>
- Ayu, I., Dewi Wikannanda, A., Luh, N., Eka, P., Sari, K., Sri, A. A., & Aryastuti, A. (2023). Gambaran penggunaan terapi kombinasi oral metformin-sulfonilurea pada pasien DM tipe 2 di Denpasar. *Aesculapius Medical Journal* |, 3(2).
- Bailey, C. J. (2024). Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(S3), 3–19. <https://doi.org/10.1111/dom.15663>

- Belančić, A., & Al-Sallami, H. S. (2025). Spotlight commentary: Changes in pharmacokinetics following significant weight loss. In *British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 91, Number 3, pp. 678–680). <https://doi.org/10.1111/bcp.16401>
- Chaker, F., Kallel, A., Khessairi, N., Yazidi, M., Oueslati, I., Chatti, H. A., Feki, M., & Chihaoui, M. (2025). Metformin efficacy and tolerance according to genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 in Tunisian patients with type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1536402>
- Chan, K., Calvier, E. A. M., Fabre, D., Gattacceca, F., & Khier, S. (2020). Prior information for population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis: overview and guidance with a focus on the NONMEM PRIOR subroutine. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 47(5), 431–446. <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09695-z>
- Chen, R., Li, J., Chen, D., Wen, W., Zhang, S., Li, J., Ruan, Y., Zhang, Z., Sun, J., & Chen, H. (2024). Efficacy and Safety of DPP-4 Inhibitors and Metformin Combinations in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 17, 2471–2493. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S450994>
- Choi, S., Jeon, S., Han, S., & Han, S. (2018). Population pharmacokinetic analysis of metformin administered as fixed-dose combination in Korean healthy adults. *Translational and Clinical Pharmacology*, 25(1). <https://doi.org/10.12793/tcp.2018.26.1.xx>
- Cielecka-Piontek, J., Zalewski, P., Jelińska, A., & Garbacki, P. (2013). UHPLC: The greening face of liquid chromatography. *Chromatographia*, 76(21–22), 1429–1437. <https://doi.org/10.1007/s10337-013-2434-6>
- Darnalis, N. M., Zainal, H., & Germovsek, E. (2025). Bibliometric analysis to explore trends of the 100 most cited articles in population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic modelling. *Journal of Scientometric Research*, 14(2), 706–715. <https://doi.org/10.5530/jscires.20250983>

- Denise, T., Scherer, N., Selzer, D., Dings, C., Hanke, N., Dallmann, R., Schwab, M., Timmins, P., Nock, V., & Lehr, T. (2023). Significant impact of time-of-day variation on metformin pharmacokinetics. *Diabetologia*, 66, 1024–1034. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05898-4>
- Duffull, S. B., Wright, D. F. B., & Winter, H. R. (2011). Interpreting population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses : a clinical viewpoint. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(6), 807–814. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03891.x>
- Duong, J. K., Kumar, S. S., Kirkpatrick, C. M., Greenup, L. C., Arora, M., Lee, T. C., Timmins, P., Graham, G. G., Furlong, T. J., Greenfield, J. R., Williams, K. M., & Day, R. O. (2013a). Population Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Simulation of Doses According to Renal Function. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(5), 373–384. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0046-9>
- Duong, J. K., Kumar, S. S., Kirkpatrick, C. M., Greenup, L. C., Arora, M., Lee, T. C., Timmins, P., Graham, G. G., Furlong, T. J., Greenfield, J. R., Williams, K. M., & Day, R. O. (2013b). Population Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Simulation of Doses According to Renal Function. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(5), 373–384. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0046-9>
- Dutta, S., Shah, R. B., Singhal, S., Bansal, S., Sinha, S., Haque, M., & Dutta, S. B. (2023). Metformin: A review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 17, 1907–1932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
- Elizabeth, M., & Rusdiana, T. (2023). Therapeutic drug monitoring (TDM) teofilin sebagai antiasma di Indonesia. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 6(1), 33–38. <https://doi.org/10.52216/jfsi.vol6no1p33-38>
- Elsayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., Murdock, L., Perry, M. Lou, Prahalad, P., Pratley, R. E., ... Gabbay, R. A. (2023). Classification and

- diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes 2023. *Diabetes Care*, 46, 19–40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
- Firman, P., Tan, K.-S., Clavarino, A., Taing, M.-W., Dixon, S., Singh, H., & Whitfield, K. (2022). The development, implementation, and evaluation of a pharmacist-managed therapeutic drug monitoring (TDM) service for vancomycin : a pilot study. *Pharmacy*, 10(6), 173. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10060173>
- Froldi, G. (2024). View on Metformin: Antidiabetic and Pleiotropic Effects, Pharmacokinetics, Side Effects, and Sex-Related Differences. *Pharmaceuticals*, 17(4). <https://doi.org/10.3390/ph17040478>
- Garber, A. J., Handelsman, Y., Grunberger, G., Einhorn, D., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bush, M. A., DeFronzo, R. A., Garber, J. R., Timothy Garvey, W., Hirsch, I. B., Jellinger, P. S., McGill, J. B., Mechanick, J. I., Perreault, L., Rosenblit, P. D., Samson, S., & Umpierrez, G. E. (2020). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. *Endocrine Practice*, 26(1), 107–139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>
- Gayatri, A. (2021). Population pharmacokinetics: pendekatan alternatif pada studi penggunaan obat di Indonesia population pharmacokinetics : An alternative approach for drug use study in Indonesia. *Generics : Journal of Research in Pharmacy*, 1(1), 2021.
- Goulouze, S. C., Völler, S., Väitalo, P. A. J., Calvier, E. A. M., Aarons, L., Krekels, E. H. J., & Knibbe, C. A. J. (2019). The Influence of Normalization Weight in Population Pharmacokinetic Covariate Models. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(1), 131–138. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0652-7>
- Gress, T. W., Nieto, F. J., Shahar, E., Wofford, M. R., & Brancati, F. L. (2000). Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 342(13), 905–912. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003303421301>

- Guan, S., Tu, M. J., & Yu, A. M. (2025a). Practical Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Models in Oncology. In *Pharmaceutics* (Vol. 17, Number 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17111452>
- Guan, S., Tu, M. J., & Yu, A. M. (2025b). Practical pharmacokinetic-pharmacodynamic models in oncology. In *Pharmaceutics* (Vol. 17, Number 11). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17111452>
- He, Y.-L., Sabo, R., Picard, F., Wang, Y., Herron, J., Ligueros-Saylan, M., & Dole, W. P. (2009). Study of the pharmacokinetic interaction of vildagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*, 25(5), 1265–1272. <https://doi.org/10.1185/03007990902869102>
- Hussey, E. K., Kapur, A., O’Connor-Semmes, R., Tao, W., Rafferty, B., Polli, J. W., James, C. D., & Dobbins, R. L. (2013). Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remogliflozin etabonate, a novel SGLT2 inhibitor, and metformin when co-administered in subjects with type 2 diabetes mellitus. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 14. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-14-25>
- Ibrahim, A., Odeh Mohanad, Mallah Eyad, Abu-Qatouseh Luay, Awaad Ahmad Abu, Ahmad Mohammad I.A., Shdifat Amjad, Saleh Soadad, Al Hyari Muwafaq, Khadra Ibrahim, Omari, K. W., & Arafat, T. (2024). Genetic analysis: Therapeutic drug monitoring of metformin and glimepiride on diabetic patients’ plasma including genetic polymorphism. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 15(3), 150–155. https://doi.org/10.4103/JAPTR.JAPTR_99_24
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas 11th Edition*.
- Isman Naki, M., Agung Tambengi, R., Brenda Sumariangen, A., Studi Profesi Apoteker, P., Farmasi, F., & Hasanuddin, U. (2025). Diabetes Mellitus Tipe 2: Prevalensi, Etiologi, dan Pelaksanaannya. *Public Health and Safety International Journal*, 5(1), 2715–5854. <https://doi.org/10.55642>

- Jia, G., & Sowers, J. R. (2021). Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease. In *Hypertension* (Vol. 78, Number 5, pp. 1197–1205). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17981>
- Jones, S. (2025). Pharmacodynamics: exploring drug actions and biological responses. *Journal of Clinical and Experimental Pharmacy*, 15. <https://doi.org/10.35248/2161-1459.25.15.498>
- Joshi, P., Rick, G., Mesineni, S., Bohara, S., Atif, S., Poonthottam, N., Azam, A., Mehmood, Y., Ali, R., Raquib, N., Sasikumar, A., Khalid, A., & Anyagwa, O. E. (2026). Antihypertensive therapy in diabetes mellitus: efficacy, safety, and metabolic impacts in type 1 and type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology – Endocrinology Reports*, 12(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40842-025-00268-y>
- Kalra, S., Aamir, A., Raza, A., Das, A., Azad Khan, A., Shrestha, D., Qureshi, M. F., Md Fariduddin, Pathan, M. F., Jawad, F., Bhattarai, J., Tandon, N., Somasundaram, N., Katulanda, P., Sahay, R., Dhungel, S., Bajaj, S., Chowdhury, S., Ghosh, S., ... Bulughapitiya, U. (2015). Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), 577. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.163171>
- Kim, B., Huh, K. Y., Hwang, J. G., Nah, J. J., Huh, W., Cho, J. M., Jang, I. J., Yu, K. S., Kim, Y., & Lee, S. H. (2023). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between DWP16001, an sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and metformin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(4), 1462–1470. <https://doi.org/10.1111/bcp.15613>
- Kuan, I. H. S., Wright, D. F. B., Duffull, S. B., & Zhu, X. (2021). Understanding the association between metformin plasma concentrations and lactate. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(2), 700–701. <https://doi.org/10.1111/bcp.14394>

- Lamoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77–96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
- Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C., & Sowers, J. R. (2014). Type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 103–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.005>
- Lee, J. L., Mohd Saffian, S., Makmor-Bakry, M., Islahudin, F., Alias, H., Noh, L. M., Ismail, I. H., & Mohamed Shah, N. (2021). Population pharmacokinetic modelling of intravenous immunoglobulin in patients with predominantly antibody deficiencies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(7), 2956–2966. <https://doi.org/10.1111/bcp.14712>
- Lestari, M. P., Titami, A., & Sabilah, S. N. (2024). Gambaran Potensi Interaksi Obat Metformin pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RS Nur Hidayah. *Jurnal Informasi Dan Promosi Kesehatan*, 3(2), 133–143. <https://doi.org/10.58439/ipk.v3i2.262>
- Liberty, I. A., Kurniawan, F., Wijaya, C. N., Soewondo, P., & Tahapary, D. L. (2024). The Impact of Lifestyle Changes on the Prevalence of Prediabetes and Diabetes in Urban and Rural Indonesia: Results from the 2013 and 2018 Indonesian Basic Health Research (RISKESDAS) Survey. *Diabetology*, 5(6), 537–553. <https://doi.org/10.3390/diabetology5060039>
- Li, L., Guan, Z., Li, R., Zhao, W., Hao, G., Yan, Y., Xu, Y., Liao, L., Wang, H., Gao, L., Wu, K., Gao, Y., Li, Y., & Sargun, A. (2020). Population pharmacokinetics and dosing optimization of metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine (United States)*, 99(46), E23212. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023212>
- Maideen, N. M. P., Jumale, A., & Balasubramaniam, R. (2017). Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Journal of Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(4), 501–505. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.062>

- Malin, S. K., & Stewart, N. R. (2020). Metformin May Contribute to Inter-individual Variability for Glycemic Responses to Exercise. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00519>
- Marques, L., & Vale, N. (2024). Toward Personalized Salbutamol Therapy: Validating Virtual Patient-Derived Population Pharmacokinetic Model with Real-World Data. *Pharmaceutics*, 16(7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070881>
- Maulidya, N., & Oktianti, D. (2021). Pola Penggunaan Obat Antidiabetes di Puskesmas Grabag Magelang. *Journal of Holistics and Health Science*, 3(1), 51–59. <https://doi.org/10.35473/jhhs.v3i1.71>
- Megawaty, F., Kumala, S., & Andriani, K. S. (2019). Evaluasi Pelayanan Pemantauan Terapi Obat di Rumah Sakit X Tangerang (Evaluation of Therapeutic Drug Monitoring Services in Tangerang X Hospital). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 18(1), 28–33.
- Milder, T. Y., Stocker, S. L., Shaheed, C. A., McGrath-Cadell, L., Samocha-Bonet, D., Greenfield, J. R., & Day, R. O. (2019). Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.3390/jcm8010045>
- Mohammadi, J. S., Nekouei Shahraki, M., Peymani, P., Stricker, B. H., & Ahmadizar, F. (2022). Utilization of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling in Pharmacoepidemiological Studies: A Systematic Review on Antiarrhythmic and Glucose-Lowering Medicines. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.908538>
- Mould, D., & Upton, R. (2013). Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2(4), 1–14. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.14>
- Ningrum, V. D. A., Ikawati, Z., Sadewa, A. H., & Ikhsan, M. R. (2018). Patient-factors associated with metformin steady-state levels in type 2 diabetes

- mellitus with therapeutic dosage. *Clinical and Translational Endocrinology*, 12, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.05.001>
- Nugroho, A. K., Hakim, A. R., & Hakim, L. (2017). Population-Based Approach to Analyze Sparse Sampling Data in Biopharmaceutics and Pharmacokinetics using Monolix and NONMEM. *INDONESIAN JOURNAL OF PHARMACY*, 28(4), 205. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm28iss4pp205>
- Nursanti Okta, Aziz Abdul, & Hadisoebroto Ginayanti. (2022). Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk Mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Journal of Noncommunicable Diseases*, 3, 34–36. <https://doi.org/10.5236/jond.v3i1.654>
- Okawa, Y., Mitsuhashi, T., & Tsuda, T. (2025). The Asia-Pacific Body Mass Index Classification and New-Onset Chronic Kidney Disease in Non-Diabetic Japanese Adults: A Community-Based Longitudinal Study from 1998 to 2023. *Biomedicines*, 13(2), 373. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020373>
- Panamuan, A. P. M. N., Untari, K. E., & Rizkifan, S. (2021). Pengaruh Usia Pasien dan Dosis terhadap Efek Samping Metformin pada Pasien Diabetes Tipe 2. *Farmasi Komunitas*, 8(2), 51–58.
- Peng, A., Gong, C., Xu, Y., Liang, X., Chen, X., Hong, W., & Yan, J. (2023). Association between organic cation transporter genetic polymorphisms and metformin response and intolerance in T2DM individuals: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1183879>
- Perkeni. (2021). *PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA-2021 PERKENI* i Penerbit PB. PERKENI.
- Perkeni. (2024). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia*. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
- Pradana, D. A., Kristin, E., Nugroho, A. K., Nugrahaningsih, D. A. A., Mustofa, M., & Wibowo, A. (2023a). Bioanalytical Method Validation of Metformin Hydrochloride in Human Plasma by HPLC-UV for Preliminary Population-Based Pharmacokinetic Modeling Study. *Indonesian Journal of Chemistry*, 23(4), 937. <https://doi.org/10.22146/ijc.77903>

- Pradana, D. A., Kristin, E., Nugroho, A. K., Nugrahaningsih, D. A. A., Mustofa, M., & Wibowo, A. (2023b). Bioanalytical Method Validation of Metformin Hydrochloride in Human Plasma by HPLC-UV for Preliminary Population-Based Pharmacokinetic Modeling Study. *Indonesian Journal of Chemistry*, 23(4), 937–947. <https://doi.org/10.22146/ijc.77903>
- Prisys Biotech. (2026, January 13). *Blood Sampling Time Point Design in Pharmacokinetic (PK) Studies*. Prisys Biotech. <https://www.prisysbiotech.com/news/blood-sampling-time-point-in-pharmacokinetic-85390014.html>
- Rangel, S. E., & Inzucchi, S. E. (2017). Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Journal of Diabetologia*, 60(9), 1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>
- Rashid, M., Shahzad, M., Mahmood, S., & Khan, K. (2019). Variability in the therapeutic response of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 35(1), 71–76. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.100>
- Rawitri, K., Wahyuni, S., & Sari, S. R. (2022). Analysis Of Potential Drug Interactions In Prescribing Type 2 Diabetes Mellitus Patients At A Pharmacy In Medan City. *International Journal of Health and Pharmaceutical*. <https://ijhp.net>
- Rena, G., Pearson, E. R., & Sakamoto, K. (2013). Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*, 56(9), 1898–1906. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2991-0>
- Reyner, E., Lum, B., Jing, J., Kagedal, M., Ware, J. A., & Dickmann, L. J. (2020). Intrinsic and Extrinsic Pharmacokinetic Variability of Small Molecule Targeted Cancer Therapy. *Journal of Clinical and Translational Science*, 13(2), 410–418. <https://doi.org/10.1111/cts.12726>
- Rodríguez, S. M., Ochoa, D., Zubiaur, P., Gómez, N. M., Román, M., Mamani, C. P., Bueno, C. S., García, V. G., Alcaraz, R., Abril, M. G., Mazo, S. E., & Santos, V. F. (2023). Identification of Transporter Polymorphisms Influencing

- Metformin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Journal of Personalized Medicine*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/jpm13030489>
- Sani, A. N. (2020). Implementation of Therapeutic Drug Monitoring in Indonesia. *Jurnal Ayurveda Medistra*, 3(1), 37–39. <http://ojs.stikesmedistra-indonesia.ac.id/>
- Sarasmita, M. A., Amandari, I. G., Dewi, N. P., & Krisnayanti, M. W. (2019). SGLT-2 Inhibitor: Pilihan Terapi Baru untuk Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Farmasi Udayana*, 7. <https://doi.org/10.24843/jfu.2019.v08.i01.p02>
- Schade, D. S., Jovanovic, L., & Schneider, J. (1998). A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *Clinical Pharmacology*, 38(7), 636–641. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04471.x>
- Schweighofer, N., Strasser, M., Obermayer, A., Trummer, O., Sourij, H., Sourij, C., & Obermayer-Pietsch, B. (2023). Identification of Novel Intronic SNPs in Transporter Genes Associated with Metformin Side Effects. *Genes*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/genes14081609>
- Smit, C., De Hoogd, S., Brüggemann, R. J. M., & Knibbe, C. A. J. (2018). Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 14, Number 3, pp. 275–285). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>
- Stevens, P. E., Ahmed, S. B., Carrero, J. J., Foster, B., Francis, A., Hall, R. K., Herrington, W. G., Hill, G., & Inker, L. A. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 105(4), A1. [https://doi.org/10.1016/s0085-2538\(24\)00110-8](https://doi.org/10.1016/s0085-2538(24)00110-8)
- Sutkowska, E., Fortuna, P., Wisniewski, J., Sutkowska, K., Hodurek, P., Gamian, A., & Kaluza, B. (2021). Low metformin dose and its therapeutic serum concentration in prediabetes. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91174-7>

- Syahrudin, & Tri Damayanty Syamsul. (2025). *Farmakologi dalam Perawatan* (Tahta Media, Ed.). Tahta Media Group.
- Tabit, C. E., Chung, W. B., Hamburg, N. M., & Vita, J. A. (2010). Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Endocrine and Metabolic Disorders*, 11(1), 61–74. <https://doi.org/10.1007/s11154-010-9134-4>
- Taslim, S. G. I., Shibli, & Lelosutan, S. A. R. (2026). Prevalence and risk factors of type II diabetes mellitus in indonesia. *Indogenius*, 5(1), 130–137. <https://doi.org/10.56359/igj.v5i1.927>
- Tiwari, K., Bisht, M., Kant, R., & Handu, S. S. (2022). Prescribing pattern of anti-diabetic drugs and adherence to the American Diabetes Association's (ADA) 2021 treatment guidelines among patients of type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(10), 6159–6164. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_458_22
- Traynard, P., Ayral, G., Twarogowska, M., & Chauvin, J. (2020). Efficient Pharmacokinetic Modeling Workflow With the MonolixSuite: A Case Study of Remifentanyl. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 9(4), 198–210. <https://doi.org/10.1002/psp4.12500>
- Tudurí, E., Soriano, S., Almagro, L., Montanya, E., Alonso-Magdalena, P., Nadal, Á., & Quesada, I. (2022). The pancreatic β -cell in ageing: Implications in age-related diabetes. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 80). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101674>
- U.S. Food and Drug Administration. (2022). *Population Pharmacokinetics Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugsand/or>
- USP. (2024, December 2). *Metformin Hydrochlorida*. http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m49795.html
- Wadhwa, R. R., & Cascella, M. (2026). *Steady State Concentration*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553132/>
- Wang, M., Gan, W., Kartsonaki, C., Guo, Y., Lv, J., Chen, Z., Li, L., Yang, L., & Yu, M. (2022). Menopausal status, age at natural menopause and risk of

- diabetes in China: a 10-year prospective study of 300,000 women. *Nutrition and Metabolism*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-022-00643-x>
- Wang, X., Tang, J., Shen, C., Wang, X., Hu, H., & Xie, H. (2022). Research Progress of Population Pharmacokinetic of Metformin. *Journal of BioMed Research International*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4071111>
- Xie, X., Wu, C., Hao, Y., Wang, T., Yang, Y., Cai, P., Zhang, Y., Huang, J., Deng, K., Yan, D., & Lin, H. (2023). Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1301093>
- Zou, H., Banerjee, P., Leung, S. S. Y., & Yan, X. (2020). Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00997>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan ke-						
		1	2	3	4	5	6	7
1.	Pengajuan kelaikan etik							
2.	Rekrutmen responden dan penandatanganan <i>informed consent</i>							
3.	Pemeriksaan sampel darah untuk pemeriksaan kadar metformin							
4.	Pengolahan data							
5.	Penyusunan laporan							

Lampiran 2. Ethics Committee Approval



MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE, PUBLIC HEALTH AND NURSING
UNIVERSITAS GADJAH MADA – DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL



ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref. No. : KE/FK/1499/EC/2025

Title of the Research Protocol : Studi Genomik dan Pemodelan Farmakogenomik-Farmakokinetika-Farmakodinamika Metformin untuk Optimalisasi Individualisasi Terapi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Document(s) Approved and version : 1. Study Protocol version 02 2025
2. Information for Subjects version 02 2025
3. Informed consent form version 02 2025

Principle Investigator : Dr. apt. Dimas Adhi Pradana, M.Sc.

Participating Investigator(s) : 1. dr. Erlina Marfianti, M.Kes., Sp.PD.
2. Dr. apt. Arba Pramundita Ramadhani, M.Sc.
3. dr. Ikasari
4. dr. Alfitri Yuni Astuti Achmad, M.Biomed.
5. dr. Marfilia Trianawati
6. dr. Deta Intan Herdyan
7. dr. Masita Luthfi Velayaty Pamuji
8. dr. Ira Wijaya
9. apt. Nirma Atin Shintia
10. apt. Felistia Anesti Kusumastuti, S.Farm.
11. apt. Namira Rismada Sari, S.Farm.
12. apt. Afridatul Fikriyah, S.Farm.
13. apt. Indah Rahmawati, S.Farm.

Date of Approval : 15 SEP 2025
(Valid for one year beginning from the date of approval)

Institution(s)/place(s) of research : 1. Puskesmas di wilayah Kabupaten Sleman, Kota Yogyakarta dan kabupaten Bantul Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta
2. Laboratorium Riset Terpadu Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia
3. Laboratorium Klinis Swasta di Yogyakarta

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the document above meets the ethical principle outlined in the International and National Guidelines on ethical standards and procedures for researches with human beings.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.



MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE, PUBLIC HEALTH AND NURSING
UNIVERSITAS GADJAH MADA – DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL



The investigator(s) is/are obliged to submit:

- ☒ Progress report as a continuing review (state its due time)
- ☒ Report of any serious adverse events (SAE)
- ☒ Final report upon the completion of the study

Prof. dr. Tri Wibawa Ph.D., Sp.MK(K).
Panel's chairperson

dr. Endy Paryanto, MPH., Sp.A(K).
Panel's secretary

P.S: This letter uses signature scan of the panel's chairperson and Secretary of the Ethics Committee. The hardcopy official letter with authority's signature will be issued when it is possible and are kept as an archive of the Ethics Committee

Validation number :
68c778b75ff9d
(<http://komisietik.fk.ugm.ac.id/validasi>)



Lampiran 3. *Informed Consent Form* (ICF)

RM

**PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN
(INFORMED CONSENT)
SEBAGAI PESERTA PENELITIAN**

Kami mohon kesediaan Bapak/Ibu/Saudara untuk berpartisipasi dalam penelitian. Kepesertaan dalam penelitian ini bersifat sukarela. Mohon agar dibaca penjelasan di bawah ini dan silahkan bertanya bila ada pertanyaan atau terdapat hal-hal yang kurang jelas.

Judul, Identitas Peneliti dan Tujuan Penelitian

Judul penelitian ini adalah : **STUDI GENOMIK DAN PEMODELAN FARMAKOGENOMIK-FARMAKOKINETIKA-FARMAKODINAMIKA METFORMIN UNTUK OPTIMALISASI INDIVIDUALISASI TERAPI PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

Peneliti Utama	Dr. apt. Dimas Adhi Pradana, S.Farm., M.Sc.
Prodi/Fakultas/Universitas	Program Studi Farmasi/Fakultas MIPA/ Universitas Islam Indonesia

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi genomik dengan penelusuran *single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen-gen yang berkaitan dengan farmakokinetika-farmakodinamika metformin, melakukan pemodelan farmakogenomik-farmakokinetika-farmakodinamika, dan menyusun regimen dosis untuk individualisasi terapi berbasis pada pemodelan farmakogenomik-farmakokinetika-farmakodinamika. Penelitian ini memperoleh pendanaan dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi melalui skema hibah Penelitian Fundamental Regular (PFR) tahun 2025.

Jumlah Responden, Lama Penelitian Dan Kesukarelaan Untuk Ikut Penelitian

Responden penelitian ini berjumlah 100 orang yang bersedia dan memenuhi kriteria. Penelitian ini berlangsung selama 1 (satu) hari sejak pasien yang memenuhi kriteria yaitu asli suku Jawa dari 3 keturunan di atas Bapak/Ibu/Saudara, usia di atas 18 tahun dan memperoleh pengobatan metformin sebagai antidiabetes. Apabila Bpk/Ibu/Saudara bersedia terlibat dalam penelitian ini, Bapak/Ibu/Saudara akan diminta menandatangani 2 lembar persetujuan masing-masing rangkap 2, satu untuk Bapak/Ibu/Saudara simpan dan satu untuk peneliti. Keikutsertaan dalam penelitian ini bersifat sukarela. Anda dapat menolak untuk ikut penelitian dan diperkenankan untuk mengundurkan diri setiap saat

dari penelitian ini tanpa denda tertentu/konsekuensi apapun bila ada ketidaknyamanan yang dialami. Untuk itu, diharapkan subjek penelitian dapat mendiskusikan terlebih dahulu dengan peneliti agar kami dapat merekomendasikan upaya terbaik.

Kerahasiaan Data Pasien

Setiap data dan informasi pasien yang terlibat dalam penelitian terjamin kerahasiaannya. Data dan informasi tersebut meliputi baik identitas pribadi (nama, alamat, no telepon/HP), informasi riwayat dan kondisi penyakit, informasi genetik maupun data dan informasi lainnya yang seharusnya terjaga kerahasiaannya. Akses informasi dan data pasien terbatas oleh peneliti dan Dokter penanggung jawab, serta staf penelitian.

Prosedur Penelitian

Peneliti akan mengakses rekam medis Bapak/Ibu untuk mengetahui riwayat penyakit, pengobatan serta parameter pemeriksaan klinis yang diperlukan dalam pengobatan. Data-data lain seperti berat badan pasien diambil dari rekam medis. Dalam penelitian ini akan dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar metformin dalam darah, kadar glukosa darah puasa, identifikasi variasi genetik, kadar kreatinin, kadar albumin, durasi pengobatan, obat lain yang dipergunakan serta penyakit penyerta. Pengambilan darah dilakukan pada pembuluh darah vena pada lengan Bapak/Ibu oleh petugas rumah sakit (perawat) yang sudah terbiasa mengambil darah melalui jalur intravena yang terpasang sehingga mengurangi tindakan invasif. Adapun rincian jadwal pemeriksaan yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Tahapan pengambilan sampel darah untuk setiap pasien

No	Periode	Sesi	Keterangan	Volume darah yang diambil	Tujuan pemeriksaan
1	Hari ke-1	1	Saat sebelum pemberian dosis metformin	5 mL	Pemeriksaan variasi genetik, kadar metformin, kadar glukosa darah puasa, kadar kreatinin
		2	Pada SALAH SATU JADWAL berikut : 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, dan 10 jam setelah pemberian metformin.	5 mL	Kadar kadar metformin, kadar glukosa darah puasa

Risiko dan Penanganannya

Risiko yang dapat terjadi akibat prosedur pengambilan darah adalah rasa nyeri pada area pengambilan. Adapun risiko yang lebih berat adalah terjadinya pembengkakan pada area pengambilan darah. Namun demikian risiko tersebut akan diminimalkan karena pengambilan darah dilakukan oleh perawat yang sudah terbiasa melakukan pengambilan darah. Pengambilan cuplikan darah juga dilakukan melalui jalur intravena yang terpasang pada pasien sehingga mengurangi tindakan invasif. Apabila terjadi pembengkakan pada area penyuntikan maka akan dilakukan pemeriksaan oleh dokter penanggungjawab pasien dan pemberian obat antiradang/antinyeri. Setiap kegiatan pengambilan darah dilakukan dengan berkonsultasi kepada Dokter Penanggungjawab Pasien dan Tim Puskesmas (tabel 1). Apabila memerlukan penanganan lebih lanjut, maka akan dirujuk ke RSUD Sleman atau RSUD Panembahan Senopati Bantul.

Tabel 1. Daftar Dokter Penanggung Jawab Pasien dan Tim Puskesmas

No	Puskesmas	Nama Tim Lapangan	No Kontak
1	Dlingo II (Bantul)	dr. Iksari	0895392329035
2	Sedayu I	dr. Alfitri Yuni Astuti Achmad, M.Biomed	085729921128
3	Kasihani II	dr. Marfilia Trianawati	081328070308
4	Imogiri I	dr. Deta Intan Herdyan	081226077332
5	Banguntapan II	dr. Masita Luthfi Velayaty Pamuji	081286389889
6	Cangkrikan	dr. Ira Wijaya	085727345603
7	Ngemplak I	apt. Nirma Atin Shintia	08157961571
8	Ngemplak II	apt. Felistia Anesti Kusumastuti, S.Farm	085643736110
9	Ngaglik II	apt. Namira Rismada Sari, S.Farm	085729242591
10	Depok I	apt. Afridatul Fikrivah, S.Farm	081326936453
11	Pakem	apt. Indah Rahmawati, S.Farm	08122552212

Manfaat

Manfaat langsung yang akan diperoleh oleh calon subjek adalah dilakukannya monitoring kadar metformin dalam darah dan analisis genetik untuk mengetahui apakah pasien memiliki karakteristik genetik yang sesuai untuk memperoleh terapi metformin. Analisis kadar metformin dalam darah ini sangat bermanfaat untuk memastikan ketepatan dosis yang diberikan yang akan menghasilkan kadar metformin dalam rentang terapi (tidak

berlebih maupun tidak kurang dari kadar terapi). Selain itu juga akan dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin dan albumin sebagai parameter kesehatan ginjal.

Penyimpanan dan Pemanfaatan Sisa Sampel

Apabila pasien mengizinkan maka sisa sampel dan DNA akan disimpan di Laboratorium Jurusan Farmasi FMIPA UII untuk dimanfaatkan dikemudian hari. Namun, apabila pasien tidak mengizinkan maka sisa sampel dan DNA akan dimusnahkan setelah selesai penelitian.

Pembiayaan dan Kompensasi untuk pasien

Semua pembiayaan yang meliputi biaya pengambilan darah dan pemeriksaan ditanggung oleh peneliti. Subjek penelitian akan mendapatkan kompensasi sebesar Rp. 50.000,-/kehadiran dengan total penerimaan Rp 150.000,-/3x pertemuan (mulai dari penjelasan penelitian, sampling pertama dan kedua).

Informasi Tambahan

Bapak/ ibu/ saudara diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping atau membutuhkan penjelasan lebih lanjut, Bapak/ ibu/ saudara dapat menghubungi peneliti yaitu Dr. apt. Dimas Adhi Pradana, M.Sc. (085228203010) maupun melalui email : dimas.pradana@uii.ac.id. Bapak/ ibu/ saudara juga dapat menanyakan tentang penelitian kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran UGM (Telp. +62811-2666-869; email: mhrec_fmugm@ugm.ac.id)

Responden

Peneliti,

Tanda Tangan dan Nama

Dr. apt. Dimas Adhi Pradana, M.Sc.

Tanda Tangan

Tanggal (wajib diisi) : / /2025

Tanda tangan saksi diperlukan pada formulir *Informed Consent* ini hanya bila (diisi oleh peneliti)

- ☐ Subjek penelitian memiliki kemampuan untuk mengambil keputusan, tetapi tidak dapat membaca/tidak dapat bicara atau buta.
- ☐ Wali dan peserta penelitian tidak dapat membaca/tidak dapat bicara atau buta.
- ☐ Komisi Etik secara spesifik mengharuskan tanda tangan saksi pada penelitian ini.

Catatan : Saksi harus merupakan keluarga dari subjek penelitian, tidak boleh anggota tim penelitian

Saksi:

Saya menyatakan bahwa informasi pada formulir penjelasan telah dijelaskan dengan benar dan dimengerti oleh peserta penelitian atau walinya dan persetujuan untuk menjadi peserta penelitian diberikan secara sukarela.

Nama dan Tanda Tangan Saksi

Tanggal (wajib diisi) : / /2025

Hubungan dengan Peserta/Subjek Penelitian :

Lampiran 4. Case Report Form (CSF)

Case report form

Rahasia hanya untuk penelitian

Case Report Form STUDI GENOMIK DAN PEMODELAN FARMAKOGENOMIK-FARMAKOKINETIKA-FARMAKODINAMIKA METFORMIN UNTUK OPTIMALISASI INDIVIDUALISASI TERAPI PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2	
Inklusi	1. Pasien berkewarganegaraan Indonesia asli suku Jawa-Indonesia dengan 3 riwayat keturunan di atasnya. 2. Pasien dengan rentang usia 25 - 75 tahun (berdasarkan prevalensi tertinggi penderita DM menurut Riskesdas 2018) 3. 3. Memperoleh tablet metformin sebagai terapi antidiabetes oral tunggal dengan rentang dosis 500-1500 mg/hari selama minimal 2 minggu sebelum pelaksanaan penelitian 4. Lama menderita diabetes melitus kurang dari 1 tahun. 5. Bersedia terlibat dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian.
Eksklusi	1. Pasien yang dengan sengaja menghentikan pengobatan tanpa berkonsultasi dengan dokter. 2. Pasien memperoleh penambahan antidiabetes lain selama periode penelitian. 3. Pasien menggunakan obat lain yang berpotensi berinteraksi dengan metformin dan menimbulkan perubahan parameter farmakokinetika metformin, yaitu kortikosteroid sistemik, simetidin, furosemid, nifedipin.
Withdrawal	1. Kriteria pengunduran diri : 2. Pasien dapat mengundurkan diri apabila terdapat ketidaknyamanan yang dirasakan dalam proses penelitian. 3. Pasien mengalami perburukan kondisi DM tipe 2 4. Pasien berpindah tempat tinggal di luar wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta 5. Pasien meninggal dunia

Identitas subjek	
No RM	
Identitas subjek/no subjek	
Tempat/tanggal lahir	
Alamat	
Nomor telepon	
Pendidikan pasien	
Status perkawinan	
Tinggi badan	
Berat badan	

Riwayat penyakit pasien	
Riwayat penyakit	
Riwayat pengobatan	
Riwayat terapi non obat	

Riwayat penyakit sekarang (Diabetes Melitus tipe 2)	
Gejala awal	
Diagnosis penyakit	
Tanggal pemeriksaan	
Terapi yang diberikan	
Aturan penggunaan	
Terapi tambahan	

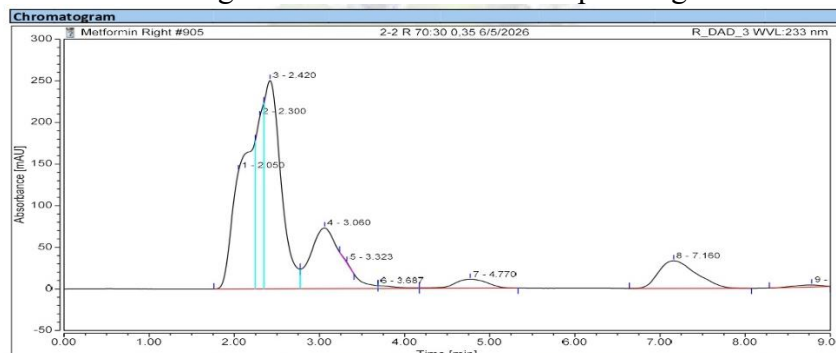
Parameter Klinis	Tgl :	Tgl :
Serum kreatinin		
TBW		
LBW		
BMI		

Pemeriksaan kadar metformin dan GDP		
Waktu	Kadar Metformin	GDP

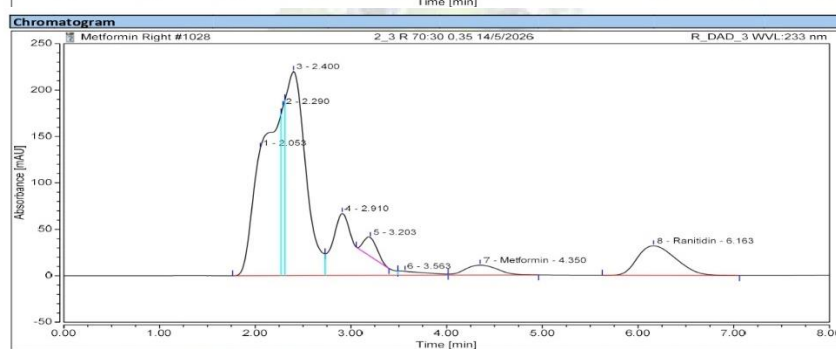
Nama dan paraf verifikator	Nama dan paraf data entri	Nama dan paraf enumerator

Lampiran 5. Kromatogram Hasil Pembacaan Sampel dengan UHPLC

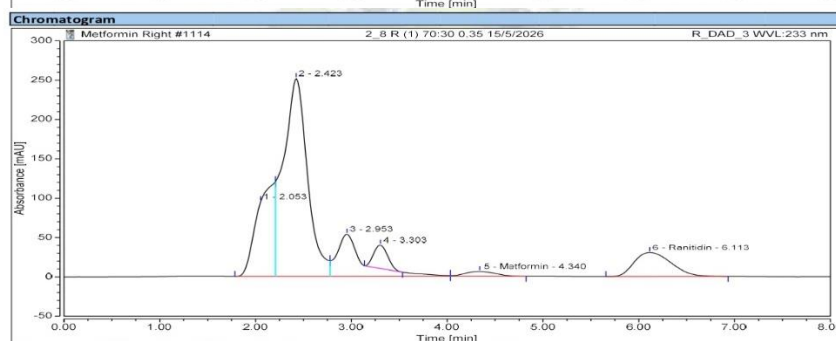
A.



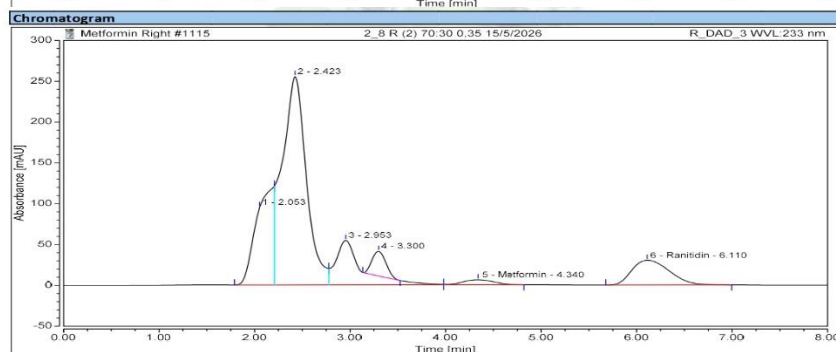
B.



C.

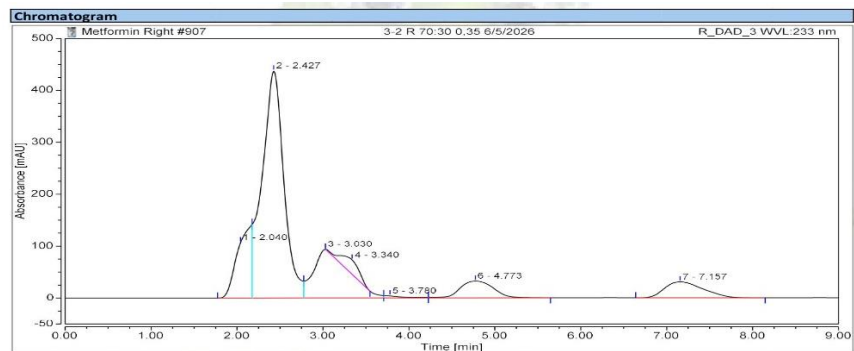


D.

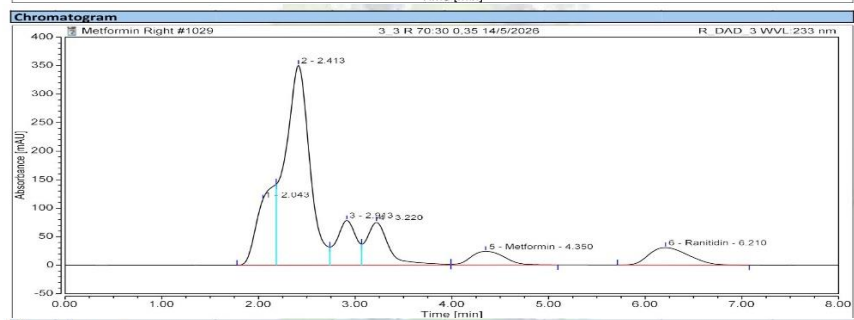


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 1: (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-2 (B) jam ke-3 (C) jam ke-8 replikasi 1 (D) jam ke-8 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 8 jam.

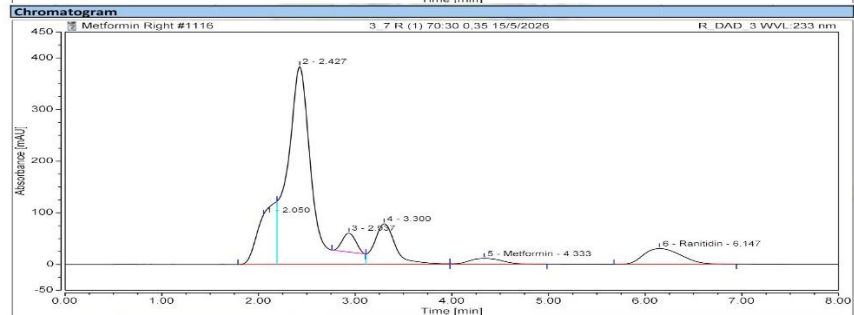
A.



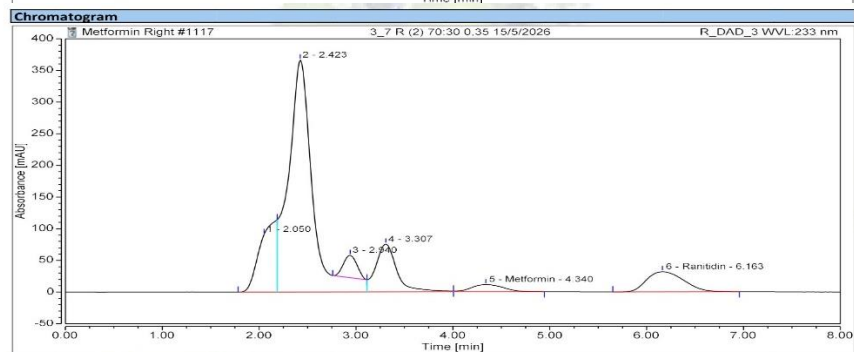
B.



C.

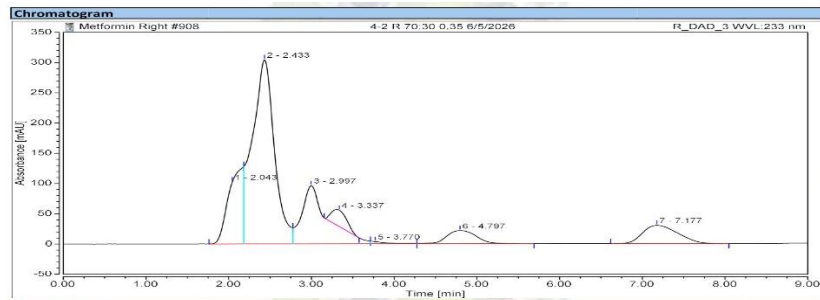


D.

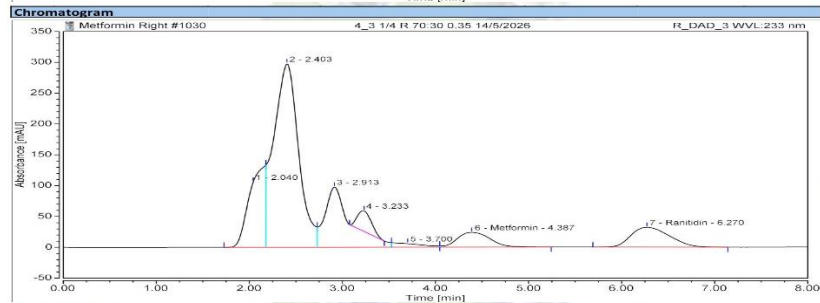


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 2 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-2 (B) jam ke-3 (C) jam ke-7 replikasi 1(D) jam ke-7 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

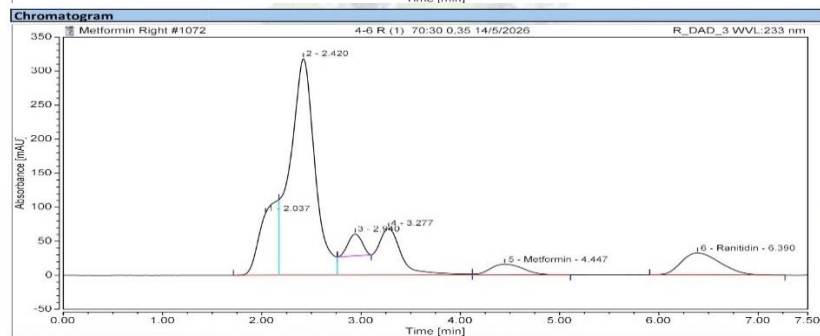
A.



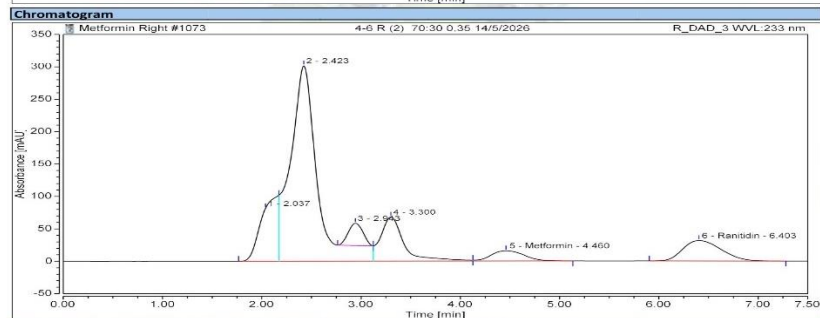
B.



C.

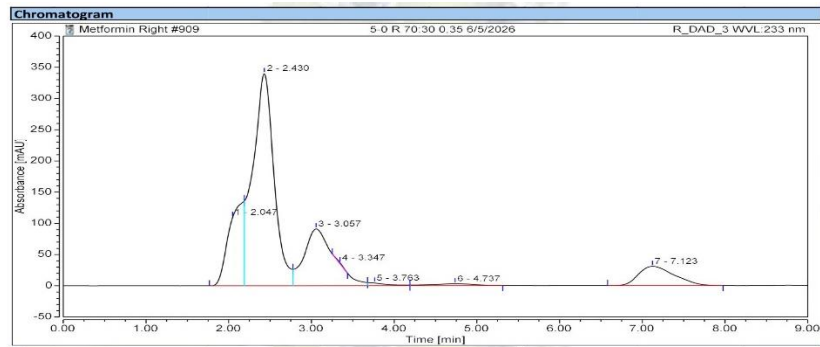


D.

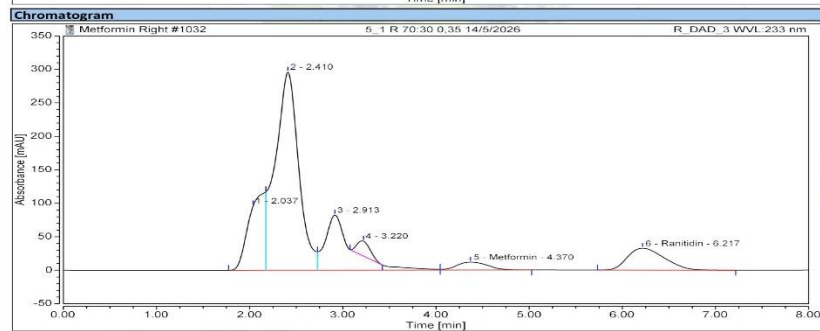


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 3 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-2 (B) jam ke-3,25 (C) jam ke-6 replikasi 1(D) jam ke-6 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

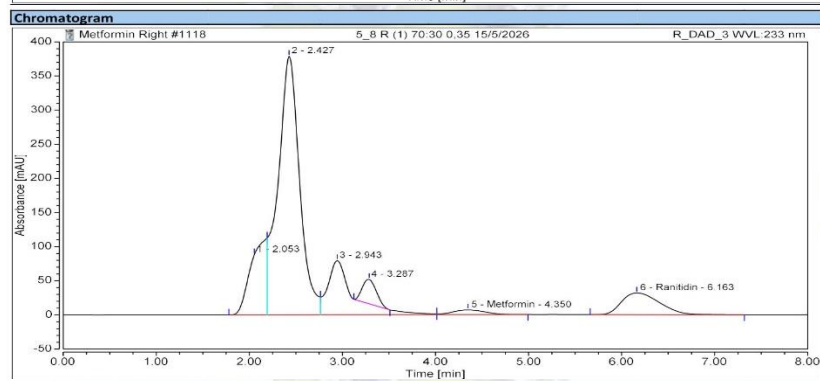
A.



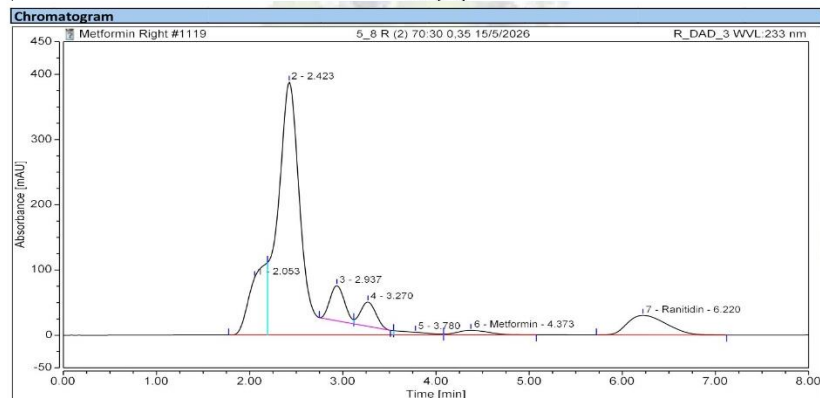
B.



C.

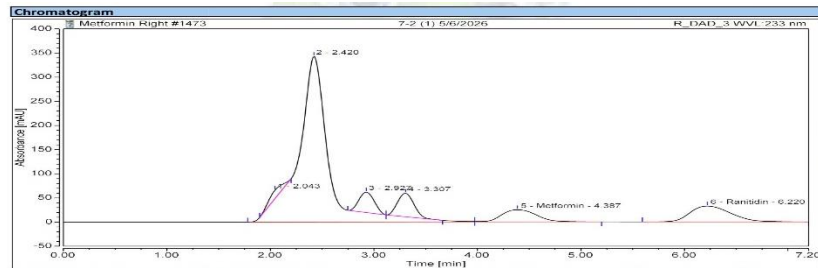


D.

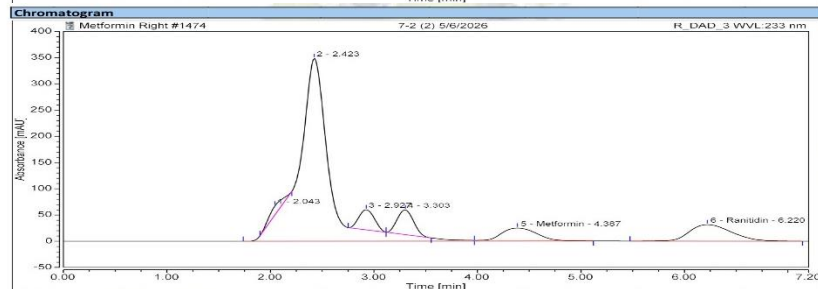


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 4 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 (B) jam ke-1 (C) jam ke-8 replikasi 1(D) jam ke-8 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 8 jam.

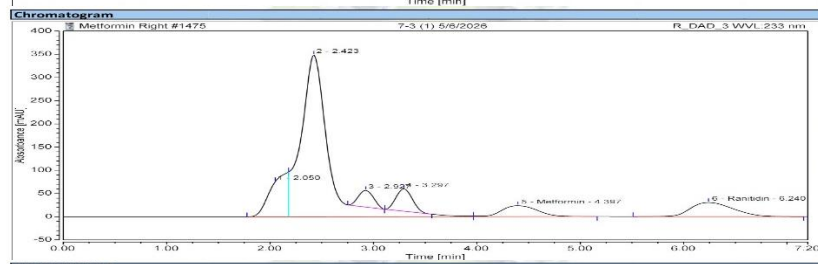
A.



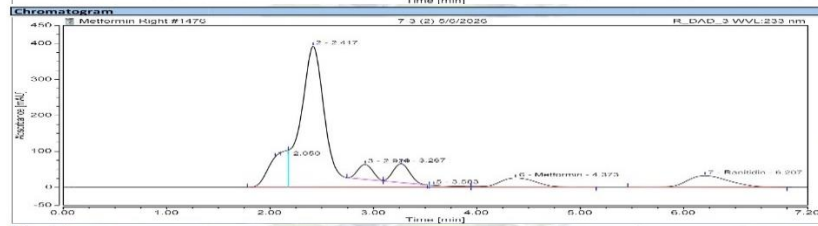
B.



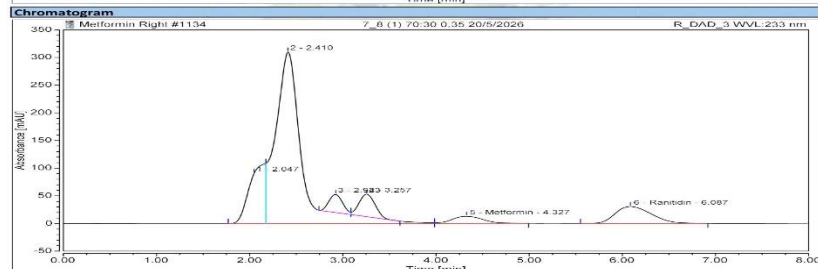
C.



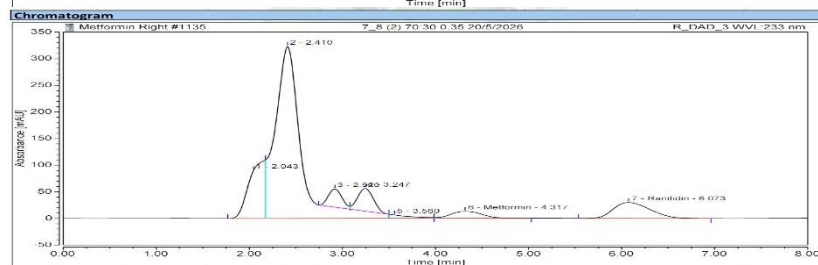
D.



E.

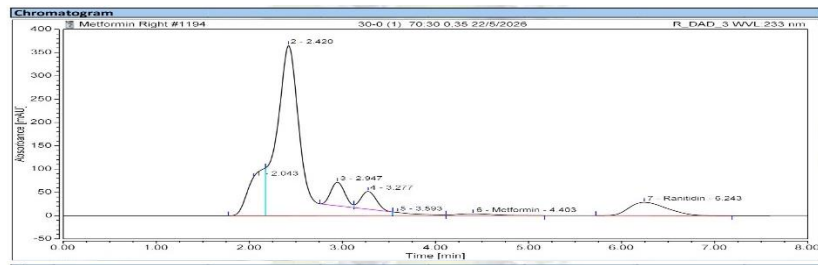


F.

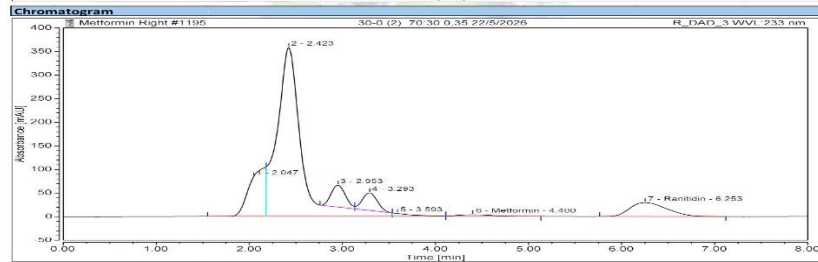


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 5 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-2 replikasi 1(B) jam ke-2 replikasi 2(C) jam ke-3 replikasi 1(D) jam ke-3 replikasi 2 (E) jam ke-8 replikasi 1(F) jam ke-8 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 12 jam.

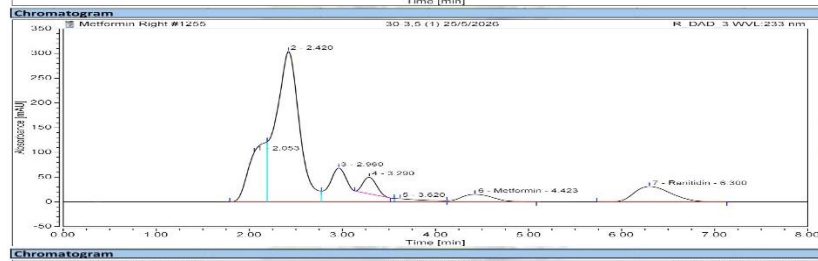
A.



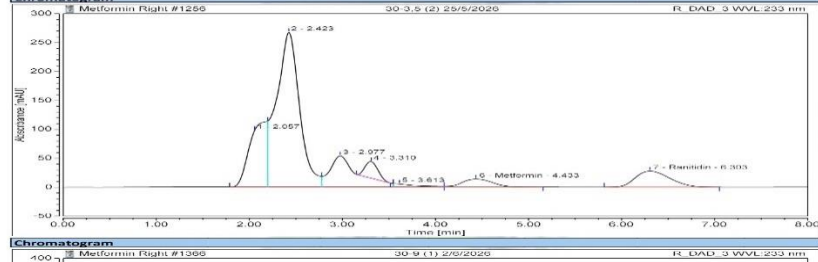
B.



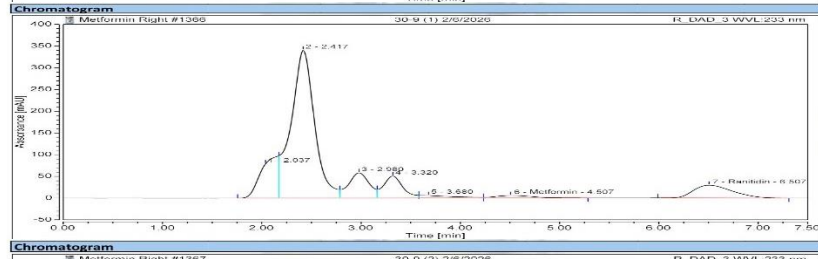
C.



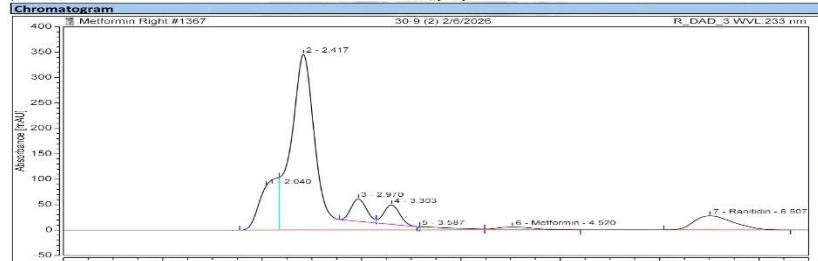
D.



E.

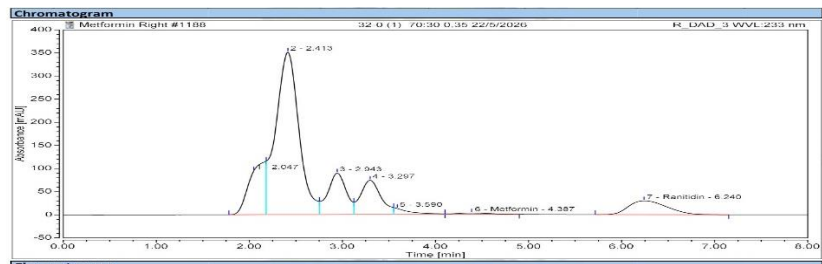


F.

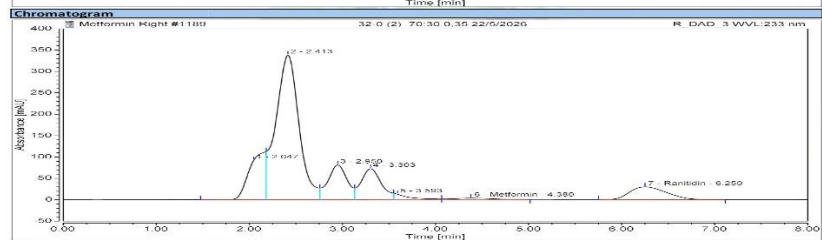


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 6 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1 (B) jam ke-0 replikasi 2 (C) jam ke-3,5 replikasi 1 (D) jam ke-3,5 replikasi 2 (E) jam ke-9 replikasi 1 (F) jam ke-9 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 12 jam.

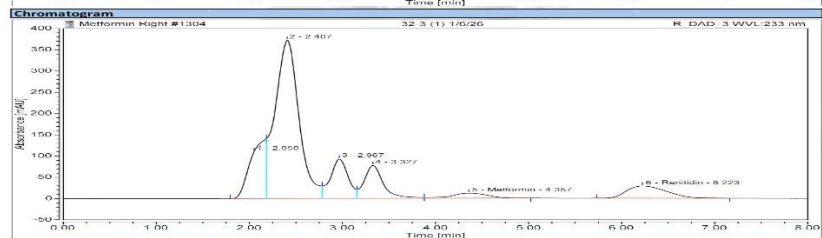
A.



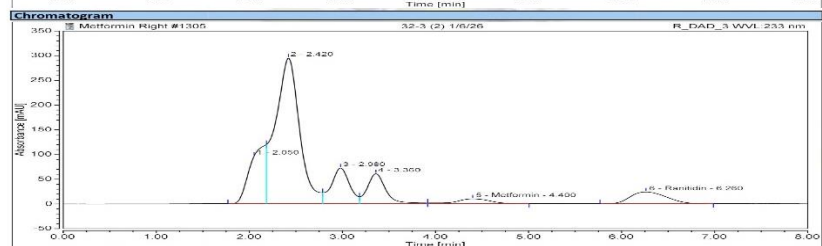
B.



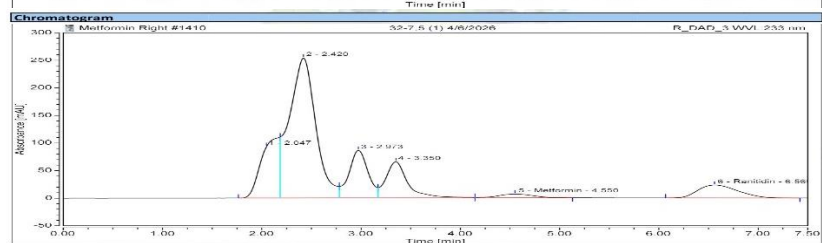
C.



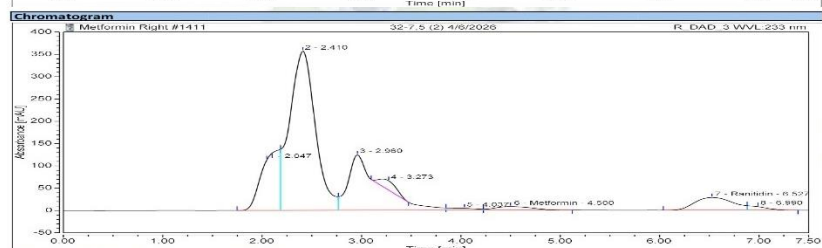
D.



E.

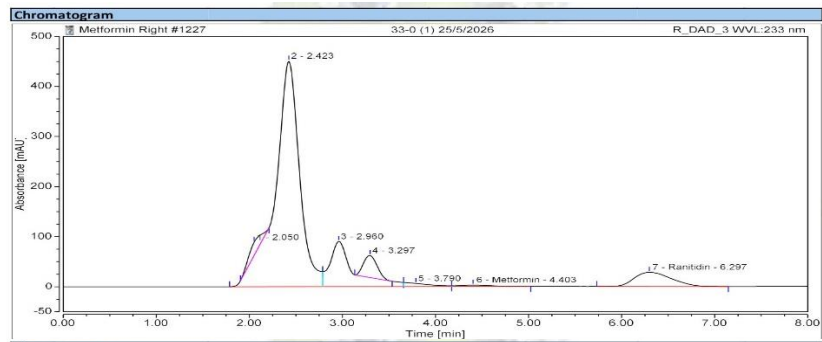


F.

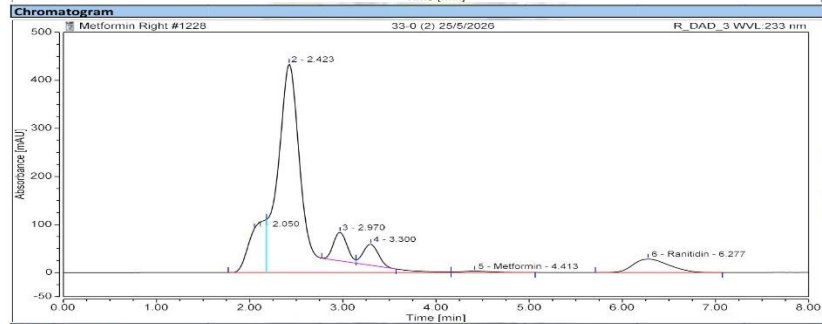


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 7 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-3 replikasi 1(D) jam ke-3 replikasi 2 (E) jam ke-7,5 replikasi 1(F) jam ke-7,5 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

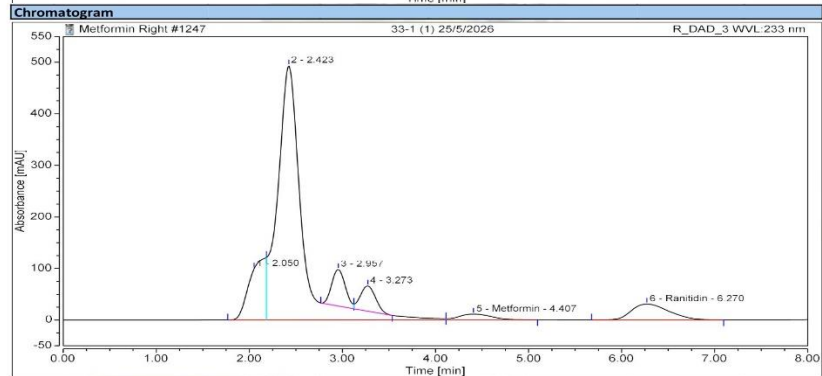
A.



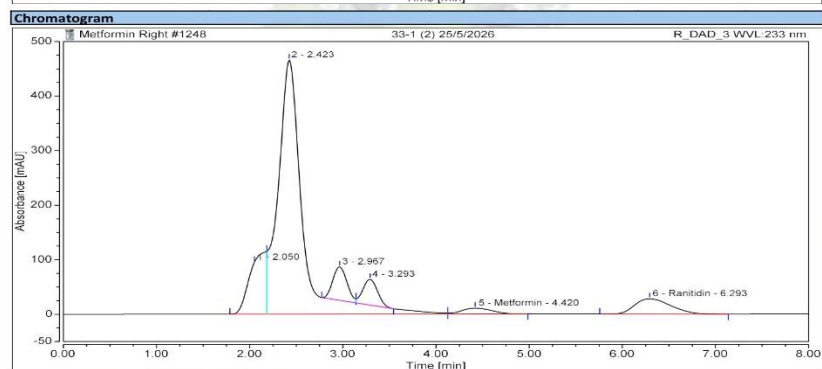
B.



C.

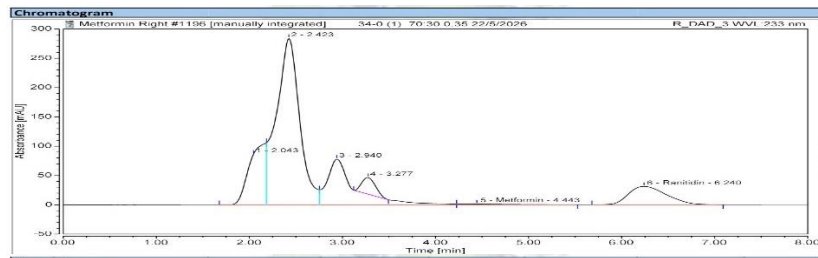


D.

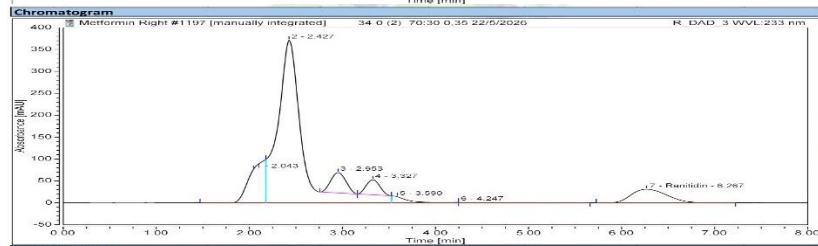


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 8 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-1 replikasi 1(D) jam ke-1 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

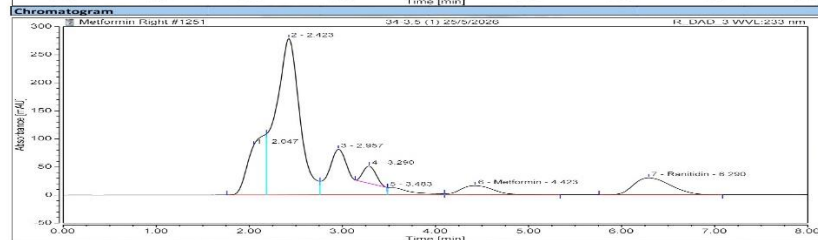
A.



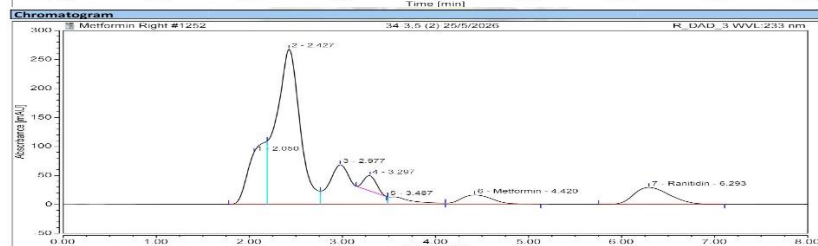
B.



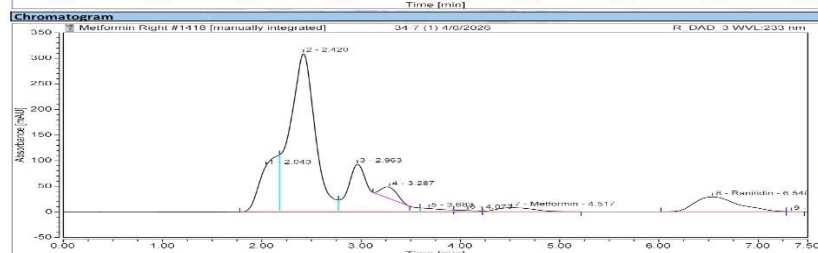
C.



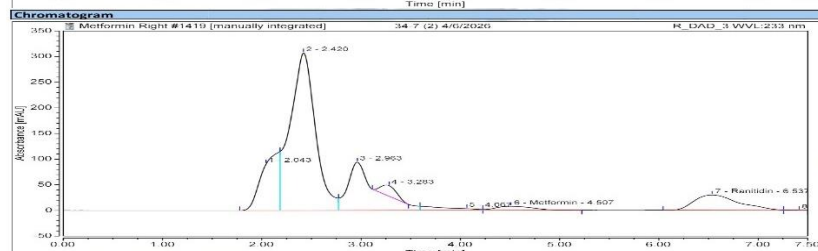
D.



E.

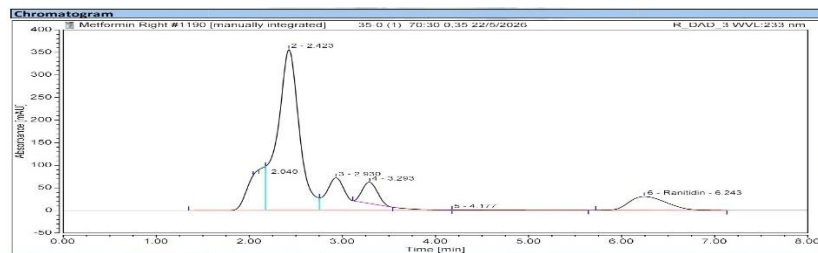


F.

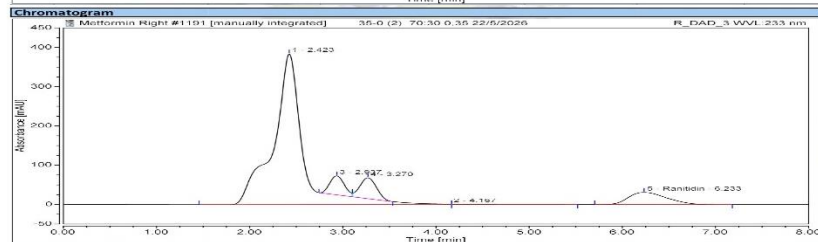


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 9 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-3,5 replikasi 1(D) jam ke-3,5 replikasi 2 (E) jam ke-7 replikasi 1(F) jam ke-7 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

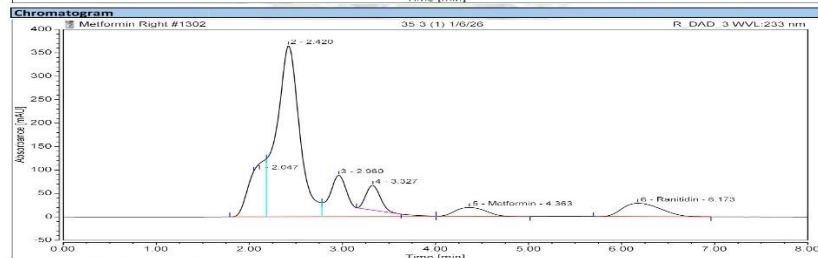
A.



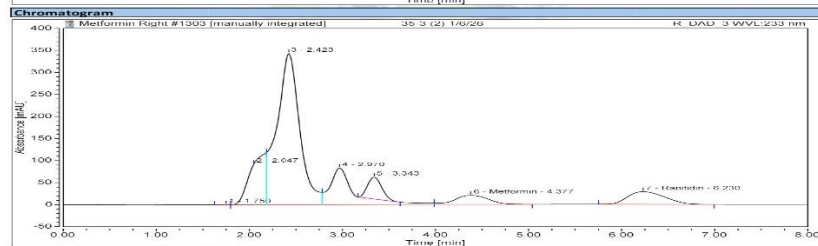
B.



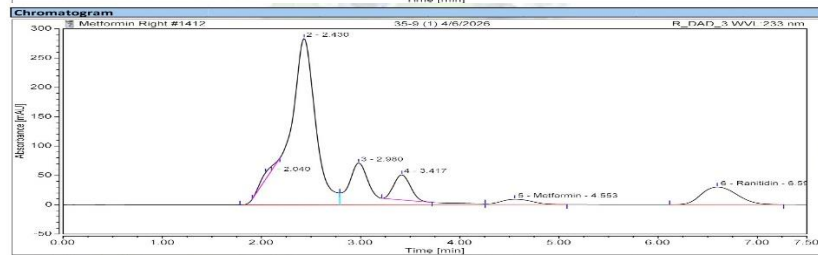
C.



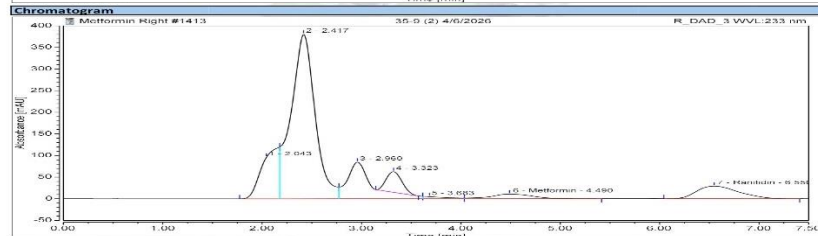
D.



E.

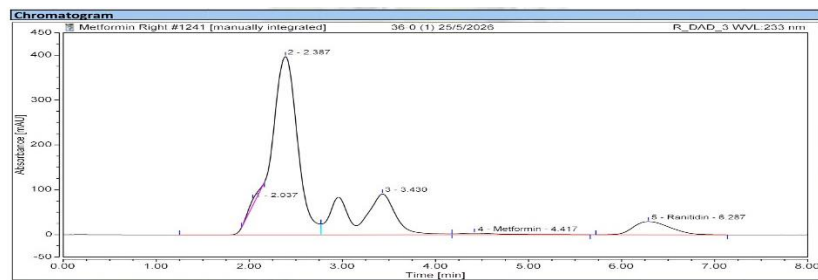


F.

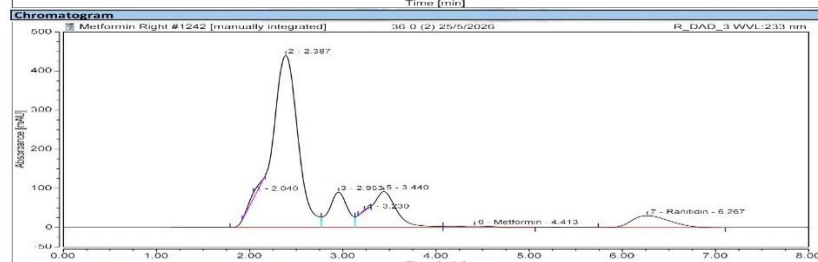


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 10 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-3 replikasi 1(D) jam ke-3 replikasi 2 (E) jam ke-9 replikasi 1(F) jam ke-9 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 12 jam.

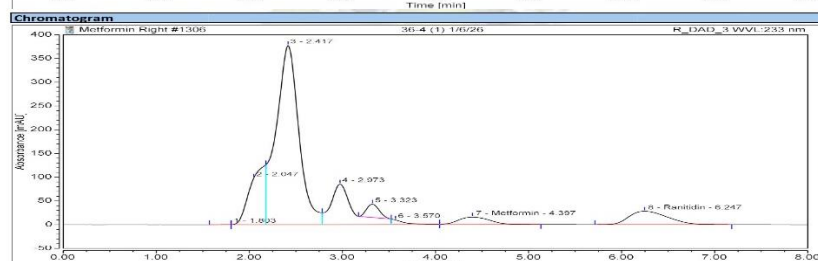
A.



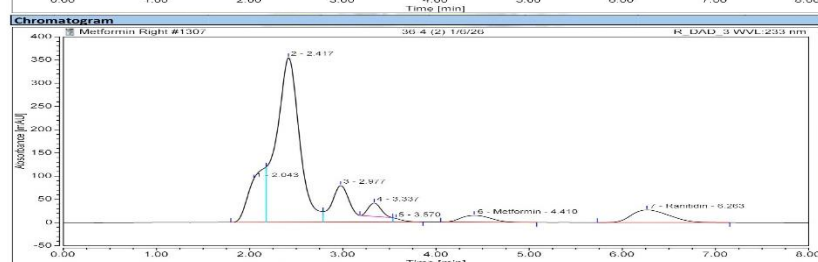
B.



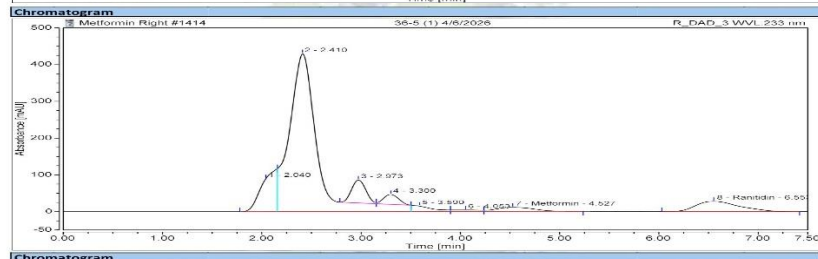
C.



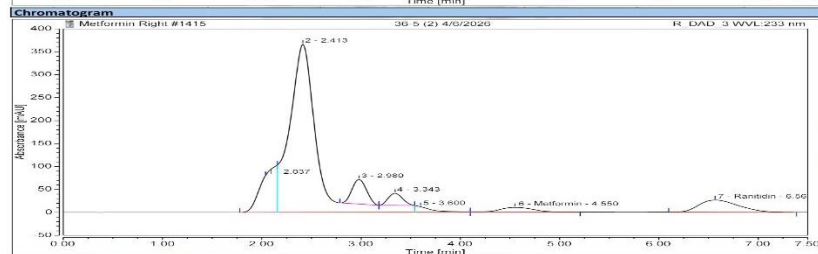
D.



E.

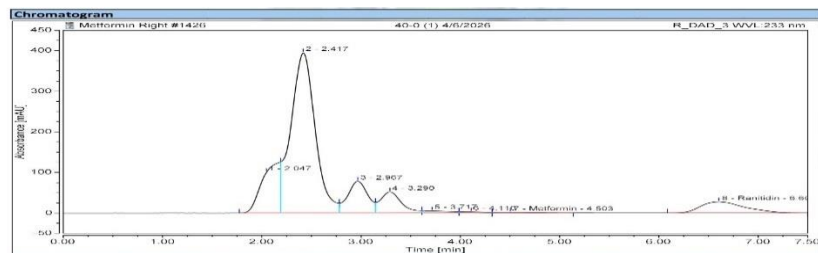


F.

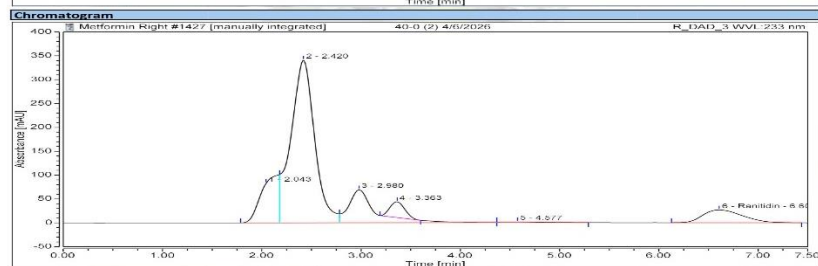


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 11 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-4 replikasi 1(D) jam ke-4 replikasi 2 (E) jam ke-5 replikasi 1(F) jam ke-5 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 12 jam.

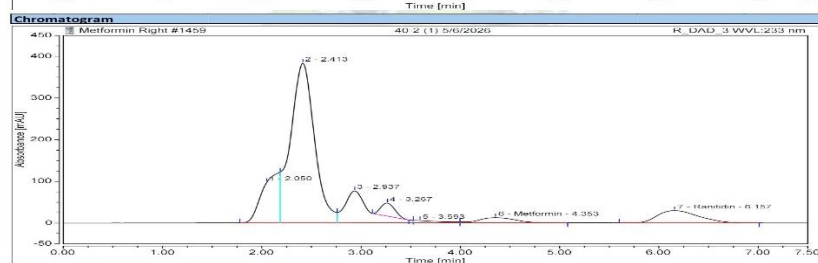
A.



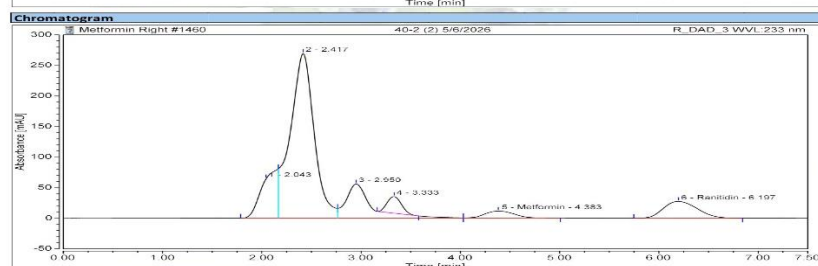
B.



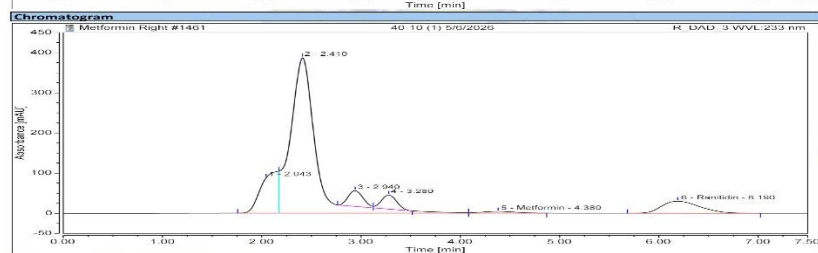
C.



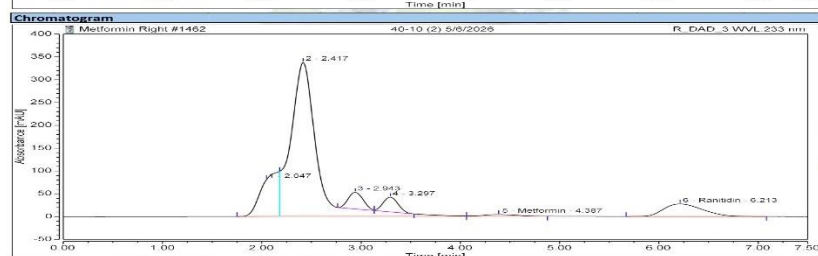
D.



E.

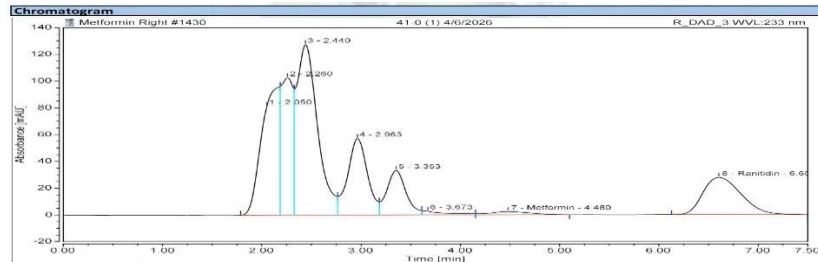


F.

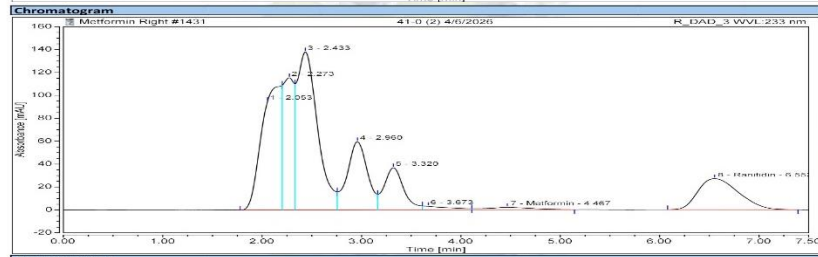


Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 12 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-2 replikasi 1(D) jam ke-2 replikasi 2 (E) jam ke-10 replikasi 1(F) jam ke-10 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

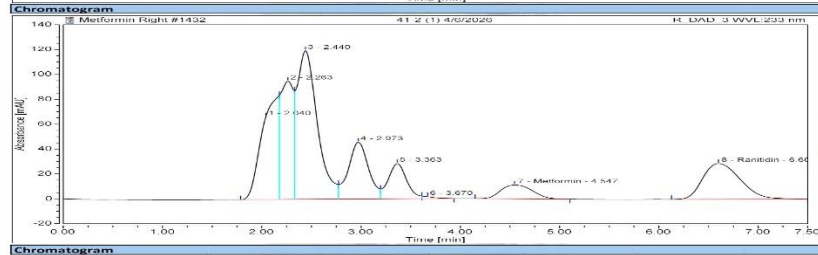
A.



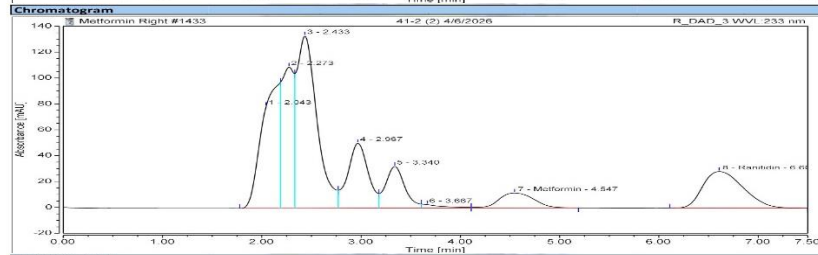
B.



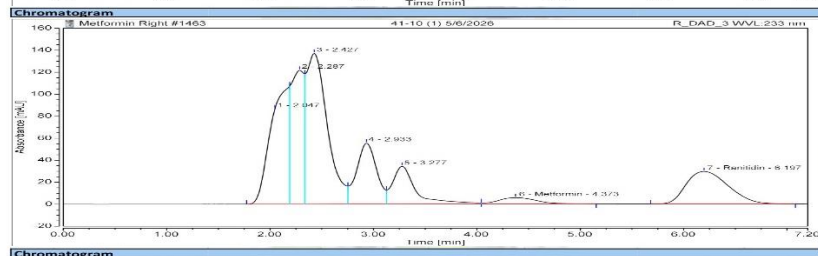
C.



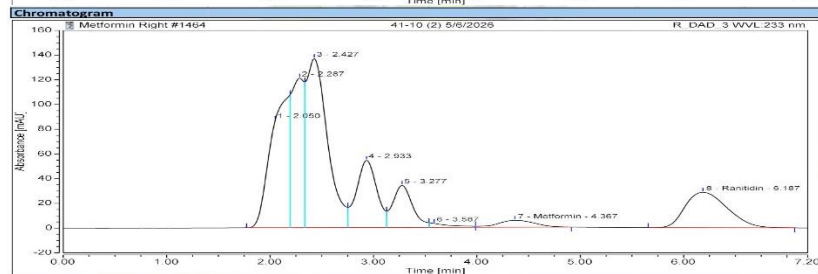
D.



E.



F.



Keterangan : Hasil Kromatogram UHPLC pasien ID 13 : (A) sampel pasien pada pengambilan cuplikan darah jam ke-0 replikasi 1(B) jam ke-0 replikasi 2(C) jam ke-2 replikasi 1(D) jam ke-2 replikasi 2 (E) jam ke-10 replikasi 1(F) jam ke-10 replikasi 2 dengan interval pemberian metformin 24 jam.

Lampiran 6. Model Struktural yang Digunakan

```
1 DESCRIPTION:
2 PKPD model. The PK data must be tagged with the lowest OBSERVATION ID value.
3 The administration is extravascular with a first order absorption (rate constant ka).
4 The PK model has one compartment (volume V) and a linear elimination (elimination rate k).
5 The PD model is an indirect turnover model with full inhibition (Imax=1) of the production (baseline response R0, degradation rate kout, and half-maximal
   inhibitory concentration IC50).
6
7 [LONGITUDINAL]
8 input = {ka, V, k, Cc0, R0, kout, IC50}
9
10 EQUATION:
11 Cc = Cc0 + (ka*amtDose/(V*(ka-k)))*(exp(-k*t)-exp(-ka*t))
12 ; PK model definition
13 ; Cc = pkmodel(ka, V, k)
14
15
16 EQUATION:
17 ;===== PD part of the model
18
19 ; Initial values
20 R_0 = R0
21
22 ; Parameter transformation
23 kin = R0 + kout
24
25 ; ODE for the response
26 ddt_R = kin * (1 - Cc/(Cc+IC50)) - kout * R
27
28 OUTPUT:
29 output = {Cc, R}
```