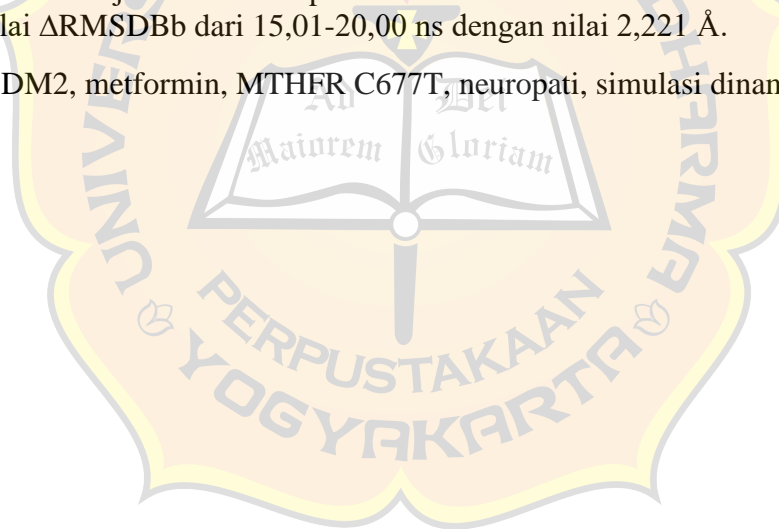


## ABSTRAK

Metformin merupakan terapi lini pertama dalam penanganan diabetes melitus tipe 2 (DM2). Namun, telah diketahui bahwa penggunaan metformin dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan adanya penurunan kadar vitamin B12. Disisi lain, variasi genetik *MTHFR* C677T diketahui dapat menyebabkan bentuk protein yang termolabil sehingga mengalami penurunan aktivitas enzimatik. Kedua hal tersebut secara sinergis dapat meningkatkan kadar homosistein dalam darah yang dapat memicu terjadinya neuropati. Penelitian ini mengidentifikasi prevalensi variasi genetik *MTHFR* C677T pada pasien DM2 yang mengonsumsi metformin di Kabupaten Sleman dan menganalisis pengaruhnya terhadap risiko neuropati serta mengobservasi dinamika molekul protein mutan *MTHFR* C677T secara *in silico*. Jenis penelitian yang dilakukan adalah observasional analitik dan rancangan penelitian yang dilakukan adalah *cross sectional*. Uji genotipe dilakukan menggunakan PCR-RFLP dan risiko neuropati ditegakkan oleh diagnosa dokter melalui kriteria NSS dan NDS. Penelitian ini hanya menemukan satu pasien dengan mutan homozigot dengan model dominan sebanyak 60,194%. Uji Chisquare digunakan dalam analisis data dan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara variasi genetik *MTHFR* C677T dan risiko neuropati pada model alel ( $p= 0,8205$ ), genotipe ( $p= 0,9651$ ) maupun dominan ( $P= 0,9063$ ). Simulasi dinamika molekuler dilakukan secara *in silico* menggunakan YASARA-Structure. Hasil penelitian menunjukkan bahwa protein *MTHFR* C677T tidak stabil dengan adanya peningkatan nilai  $\Delta\text{RMSDBb}$  dari 15,01-20,00 ns dengan nilai 2,221 Å.

**Kata kunci:** DM2, metformin, *MTHFR* C677T, neuropati, simulasi dinamika molekuler



## ABSTRACT

Metformin is the first-line therapy in the management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, it is known that long-term use of metformin can cause a decrease in vitamin B12 levels. On the other hand, the genetic variation of MTHFR C677T is known to cause a thermolabile form of protein resulting in a decrease in enzymatic activity. Both of these can synergistically increase homocysteine levels in the blood which can trigger neuropathy. This study identified the prevalence of the genetic variation of MTHFR C677T in T2DM patients who consumed metformin in Sleman District and analyzed its effect on the risk of neuropathy and observed the molecular dynamics of the MTHFR C677T mutant protein in silico. This research is analytic observational and the research design is cross sectional. Genotype testing was carried out using PCR-RFLP and the risk of neuropathy was established by a doctor's diagnosis using NSS and NDS criteria. This study found only one patient with a homozygous mutant with a dominant model of 60.194%. Chisquare test was used in data analysis and found no significant difference between genetic variation of MTHFR C677T and risk of neuropathy in allele ( $p= 0.8205$ ), genotype ( $p= 0.9651$ ) and dominant ( $P= 0.9063$ ) models. Molecular dynamics simulations were carried out in silico using YASARA-Structure. The results showed that the MTHFR C677T protein was unstable with an increase in the  $\Delta\text{RMSDBb}$  value from 15.01-20.00 ns with a value of 2.221 Å.

**Keywords:** Metformin, MTHFR C677T, neuropathy, molecular dynamics simulations, T2DM

