

**IDENTIFIKASI VARIAN GEN YANG BERPENGARUH PADA
EFEK TERAPI OBAT GAGAL JANTUNG MENGGUNAKAN
PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI



Oleh:

Nova Setiawati

2000023117

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

**IDENTIFIKASI VARIAN GEN YANG BERPENGARUH PADA
EFEK TERAPI OBAT GAGAL JANTUNG MENGGUNAKAN
PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

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



Oleh:

Nova Setiawati

2000023117

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN
YOGYAKARTA
2024**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

IDENTIFIKASI VARIAN GEN YANG BERPENGARUH PADA EFEK TERAPI OBAT GAGAL JANTUNG MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA



Dipertahankan dihadapkan Panitia Penguji Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
Pada tanggal: 18 Mei 2024

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing utama

apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D



Dr. apt, Iis Wahyuningsih., M.Si

Penguji:

1. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D
2. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D
3. Dr. apt. Haafizah Dania M.Sc

PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nova Setiawati

NIM : 2000023117

Fakultas : Farmasi

Program Studi : Farmasi

Judul tugas akhir : Identifikasi Varian Gen Yang Berpengaruh Pada Efek Terapi Obat Gagal Jantung Menggunakan Pendekatan Bioinformatika.

Dengan ini menyatakan bahwa:

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

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

Yogyakarta, 26 Mei 2024



(Nova Setiawati)

PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nova Setiawati

NIM : 2000023117

Fakultas : Farmasi

Program Studi : Farmasi

Judul tugas akhir : Identifikasi Varian Gen Yang Berpengaruh Pada Efek Terapi Obat Gagal Jantung Menggunakan Pendekatan Bioinformatika.

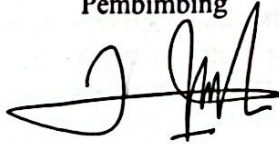
Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut:

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

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 26 Mei 2024

Mengetahui,
Pembimbing



apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D

Mahasiswa



Nova Setiawati

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Sesungguhnya bersama kesulitan itu ada kemudahan, maka apabila kamu telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain).

(QS. Al-Insyirah: 6-7)

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

Kedua orang tuaku Bapak Kasidin dan Ibu Umi Herawati

Bapak dan Ibu tersayang yang selalu mendoakan untuk kebaikan anak-anaknya, selalu memberikan kasih sayang, cinta, dukungan, dan motivasi. Menjadi suatu kebanggaan memiliki orang tua yang mendukung anaknya untuk mencapai cita-cita. Terima kasih Bapak dan Ibu telah membuktikan kepada dunia bahwa anak pedagang bisa menjadi sarjana.

Kakaku tercinta devi fitriani

Terimakasih atas semangat dan dukungan walapun melalui celotehannya, tetapi penulis yakin dan percaya itu adalah sebuah bentuk dukungan dan motivasi.

Teman Temenku di S1 Farmasi UAD

Terima kasih untuk teman-teman farmasi angkatan 2020 yang telah berperan banyak memberikan pengalaman dan pembelajaran selama di bangku kuliah, see you on top, guys.

Almamaterku UAD

Fakultas Farmasi UAD

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul "Identifikasi Varian Gen Yang Berpengaruh Pada Efek Terapi Obat Gagal Jantung Menggunakan Pendekatan Bioinformatika". Skripsi ini disusun dalam rangka memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada program studi farmasi universitas ahmad dahlan.

Penulis bersyukur mampu menyelesaikan skripsi ini serta menyadari dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan dan rintangan yang penulis hadapi namun pada akhirnya dapat menyelesaikan berkat kerja keras, bimbingan, dan bantuan berbagai pihak baik secara moral maupun material. Oleh karena itu dengan kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak terkait yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini, terutama kepada;

1. Dua orang paling berjasa dan saya cintai tiada tara dalam hidup saya, Bapak Kasidin dan Ibu Umi Herawati. Terimakasih yang sangat mendalam atas pengorbanan, cinta, motivasi, nasihat, semangat, serta senantiasa menuturkan doa-doa baik yang tiada henti kepada anaknya untuk kemudahan dan kelancaran selama proses hidup saya terutama pada masa perkuliahan berlangsung. Semoga Allah selalu menjaga kalian dalam kebaikan dan kemudahan aamiin
2. Dr. Muchlas, M.T., selaku Rektor Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menuntut ilmu di universitas ini.
3. Dr. apt. lis Wahyuningsih., M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
4. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D., selaku Kepala Program Studi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
5. apt. Lalu Muhammad Irham, M.Farm., Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Skripsi, terimakasih atas segala bimbingan, arahan, masukan, serta dukungan dalam proses penyusunan skripsi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. apt. Lolita, M.Sc., Ph.D selaku Dosen Penguji I dan Dr. apt. Haafizah Dania M.Sc selaku Dosen Penguji II yang telah bersedia memberikan kritik, saran, dan masukan sehingga skripsi ini bisa menjadi jauh lebih baik.
7. apt. Hendy Ristiono selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama proses perkuliahan
8. Dosen, staff, karyawan, dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan ilmu selama perkuliahan.
9. Kakakku Devi Fitriani yang selalu ada untuk menemani dan memberikan dukungan di momen-momen tersulit bagi saya.
10. Baiq Nunung, Syifa Rakhmi Maulida dan Restu Rahayu yang selalu memberi motivasi, support, dan semangat kepada peneliti serta selalu setia mendengarkan curahan hati peneliti dalam pengerjaan skripsi.
11. Kepada sahabat sahabat saya (Dinda, Nur, Irna, Muji, Ocha, Zulfani, Nurma, Ambar Dan Namila) terimakasih telah memberikan dukungan, motivasi dan menghibur penulis untuk menyelesaikan skripsi.

12. Kepada rafna dan dira yang satu bimbingan dengan saya, terimakasih telah membantu penulis dalam penyelesaian skripsi.
13. Semua pihak yang telah membantu penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu terimakasih atas do'a serta dukungan yang sangat berharga bagi penulis.
14. Terakhir, terima kasih untuk diri sendiri, karena telah mampu berusaha keras dan berjuang sejauh ini. Mampu mengendalikan diri dari berbagai tekanan diluar keadaan dan tak pernah memutuskan menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dengan menyelesaikan sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dibanggakan untuk diri sendiri.

Sebagai manusia biasa Penulis menyadari penyusunan skripsi ini jauh dari kata sempurna karena keterbatasan kemampuan dan Imu pengetahuan yang dimiliki oleh Penulis. Oleh karenanya atas kesalahan dan kekurangan dalam penulisan skripsi ini, Penulis memohon maaf dan bersedia menerima kritikan yang membangun. Terakhir, harapan Penulis, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi siapa saja yang membacanya.

Yogyakarta, 26 Mei 2024



Nova Setiawati

DAFTAR ISI

PENGESAHAN SKRIPSI	i
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI.....	xiii
<i>ABTRACT</i>	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Gagal Jantung.....	5
B. Terapi Gagal Jantung	8
C. Bioinformatika	12
D. Farmakogenomika & Farmakogenetika.....	13
E. Single Nukleotida Polymorphism (SNP)	14
F. Database PharmGKB	14
G. Database Haploreg	15
H. Database Ensembl	15
I. Penelitian relevan	16
J. Kerangka Berpikir.....	17
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	19
B. Populasi sampel.....	19
C. Alat dan Bahan.....	20
D. Definisi Operasional.....	20
E. Prosedur penelitian.....	21
F. Analisis data.....	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	24
A. Identifikasi Varian Gen yang berpengaruh terhadap efektivitas obat gagal jantung.	24
B. Frekuensi alel terkait pengobatan gagal jantung diberbagai populasi	28
BAB V KESIMPULAN dan SARAN.....	32
A. KESIMPULAN	32
B. SARAN	32

DAFTAR PUSTAKA	33
LAMPIRAN.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka berfikir	18
Gambar 2. Prosedur Penelitian.....	21
Gambar 3. Distribusi Frekuensi alel di berbagai populasi	29

DAFTAR TABEL

Tabel I. Penelitian Relevan	16
Tabel II. Hasil PharmGKB Golongan Angiotensin Reseptor	25
Tabel III. Hasil PharmGKB Golongan Antagonis mineralokoid.....	25
Tabel IV. Hasil PharmGKB Golongan Beta-Bloker.....	26
Tabel V. Hasil PharmGKB Golongan Cardiac Glycoside.....	26
Tabel VI. Hasil PharmGKB Golongan kombinasi Isosorbide dinitrate dan Hydralazine	26
Tabel XIII. Varian risk allele yang mengkode 2 gen.....	26
Tabel XIV. Hasil Distribusi Frekuensi alel obat digoxin dan spironolakton pada masing masing SNP di beberapa populasi	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I. Clinical annotations dan varian anotations golongan ACE-I (captopril)	37
Lampiran II. Clinical annotations dan varian anotations golongan ACE-I (enalapril)	37
Lampiran III. Clinical annotations dan varian anotations golongan ACE-I (lisinopril)	38
Lampiran IV. Clinical annotations dan varian anotations golongan ACE-I (rampril)	38
Lampiran V. Clinical annotations dan varian anotations golongan ACE-I (perindopril)	39
Lampiran VI. Clinical annotations dan varian anotations golongan ARB (valsartan)	39
Lampiran VII. Clinical annotations dan varian anotations golongan ARB (candesartan)	39
Lampiran VIII. Clinical annotations dan varian anotations golongan ARB (losartan)	40
Lampiran IX. Clinical annotations dan varian anotations golongan ARNI (sacubtil-valsartan)	40
Lampiran X. Clinical annotations dan varian anotations golongan antagonis aldesteron (spironolakton)	41
Lampiran XI. Clinical annotations dan varian anotations golongan soluble guanylate cyclase stimulator	41
Lampiran XII. Clinical annotations dan varian anotations golongan cardiac glycoside (digoxin)	41
Lampiran XIII. Clinical annotations dan varian anotations kombinasi hydralazin dan isosorbit dinitrate	42
Lampiran XIV. Clinical annotations dan varian anotations ivradadine	42
Lampiran XV. data haploreg captopril	42
Lampiran XVII. database haploreg candesartan	42
Lampiran XVIII. database haploreg spironolakton	42
Lampiran XIX. database haploreg carvedilol	42
Lampiran XX. database haploreg furosemide	43
Lampiran XXI. database haploreg digoxin	43
Lampiran XXII. database haploreg kombinasi isosorbide dinitrate	43
Lampiran XXIV. database ensembl digoxin rs1799983	43
Lampiran XXV. database ensembl spironolacton rs1801253	43
Lampiran XXV. hasil database PharmGKB keseluruhan	43

DAFTAR SINGKATAN

ACE: Angiotensin-converting enzyme
ACE-I: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ADBR1: Adrenoceptor Beta 1
ADBR2: Adrenoceptor Beta 2
AFR: Afrika
AGTR1: Angiotensin II Receptor Type 1
AHA: American Heart Association
AMR: Amerika
ARB: Angiotensin Receptor Blocker
ARNI: Angiotensin Receptor Nephrylisin Inhibitor
BNP: Brain Natriuretic Peptide
 β -AR: B-Adrenergic Receptor
cAMP: Siklik Adesonin Monophospat
CTCF: CCCTC-binding factor
CYP2D6: Cytochrome P450 2D6"
CYP2C9: Cytochrome P450 2C9
CYP2C19: Cytochrome P450 2C19
CACNA1S: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S
CPIC: Calcium voltage-gated channel subunit alpha1 S
DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group
DNA: Deoxyribonucleic Acid
EAS: East Asian
Eff: Ensemble Feature Fusion
EUR: Eropa
GRACE: Genomic Risk Assessment for Cancer
GRAFT: Gene Replacement and Amplification Through Gene Targeting
GRK5: G protein-coupled receptor kinase 5
GNB3: Guanine nucleotide-binding proteins Subunit Beta 3
HF: Heart Failure
HF_{rEF}: Heart Failure and Ejection Fraction
Hy+ISDN: Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate
LTCC: L-type Calcium Channels
NOS3: Nitric Oxide Synthase 3
NYHA: New York Heart Association
SAS: South Asian
PGX: Farmakogenomik
PKA: Protein Kinase A
PLB: Fosfolamban
SGLT2: Sodium-Glucose Transport Protein 2
SNP: Single Nukleotida Polymorphisms
Ref: Referensi
RAAS: Renin Angiotensin Aldosterone System

INTISARI

Efektivitas pengobatan gagal jantung menjadi perhatian kesehatan global karena tingginya tingkat kematian yang disebabkan oleh penyakit tersebut setiap tahunnya. Faktor genetik merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi respons terhadap obat-obatan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi varian gen yang berperan dalam efek terapi obat gagal jantung menggunakan pendekatan bioinformatika.

Penelitian ini menggunakan metode non-eksperimental dengan memanfaatkan database genomik seperti *PharmGKB* (diakses pada tanggal 5 Februari 2024), *Haploreg* (diakses pada tanggal 2 Maret 2024), dan *Ensembl* (diakses pada tanggal 15 Maret 2024). Kriteria inklusi meliputi SNP yang memengaruhi respons terhadap efikasi obat gagal jantung dalam *PharmGKB*, SNP yang signifikan dengan $P \text{ value} < 0,05$, SNP dengan *Level of Evidence* 1-4, dan SNP *missense*. Kriteria eksklusi meliputi SNP yang tidak memiliki informasi gen di dalam *database PharmGKB*.

Data yang diperoleh dari *database PharmGKB* mengidentifikasi 11 SNP. Dua SNP *missense*, yaitu rs1799983 (*NOS3*) dan rs1801253 (*ADBR1*), ditemukan melalui *database Haploreg*. Distribusi frekuensi alel dari *database Ensembl* menunjukkan bahwa alel G rs1799983 (*NOS3*) memiliki frekuensi alel di Afrika (93%), Asia Selatan dan Timur (83%), Eropa (66%), dan Amerika (79%). Sedangkan alel C rs1801253 (*ADBR1*) memiliki frekuensi alel di Afrika (57%), Asia Selatan (73%), Asia Timur (79%), Eropa (68%), dan Amerika (81%).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa varian gen rs1799983 (*NOS3*) dan rs1801253 (*ADBR1*) berperan dalam respons terhadap terapi obat gagal jantung, terutama obat digoxin dan spironolakton. Distribusi frekuensi Alel G rs1799983 (*NOS3*) menunjukkan frekuensi tertinggi di Afrika (93%) di berbagai populasi pada kedua obat tersebut.

Kata kunci: Gagal Jantung, Gen, SNP, Efek Terapi, Bioinformatika.

ABSTRACT

The effectiveness of heart failure treatment is a global health concern due to the high rate of deaths caused by the disease each year. Genetic factors are one of the factors that influence the response to drugs. Therefore, this study aims to identify gene variants that play a role in the therapeutic effects of heart failure drugs using a bioinformatics approach

This research uses non-experimental methods by utilizing genomic databases such as PharmGKB (accessed on 5 February 2024), Haploreg (accessed on 2 March 2024), and Ensembl (accessed on 15 March 2024). Inclusion criteria include SNPs that influence the response to the efficacy of heart failure drugs in PharmGKB, significant SNPs with P value < 0.05 , SNPs with Level of Evidence 1-4, and missense SNPs. Exclusion criteria included SNPs that did not have gene information in the PharmGKB database

Data obtained from the PharmGKB database identified 11 SNPs. Two missense SNPs, namely rs1799983 (NOS3) and rs1801253 (ADBR1), were discovered through the Haploreg database. The allele frequency distribution from the Ensembl database shows that the G allele rs1799983 (NOS3) has allele frequencies in Africa (93%), South and East Asia (83%), Europe (66%), and America (79%). Meanwhile, the C allele of rs1801253 (ADBR1) has an allele frequency in Africa (57%), South Asia (73%), East Asia (79%), Europe (68%), and America (81%).

The results showed that the rs1799983 (NOS3) and rs1801253 (ADBR1) gene variants play a role in the response to heart failure drug therapy, especially the drugs digoxin and spironolactone. The frequency distribution of the G Allele of rs1799983 (NOS3) showed the highest frequency in Africa (93%) in various populations on both drugs.

Keywords: Heart Failure, Genes, SNPs, Therapeutic Effects, Bioinformatics.