

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pada tahun 2013, *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa 9,4 juta dari 1 miliar orang di dunia meninggal karena gangguan penyakit yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskular (*World Health Organization*, 2013). Hipertensi terjadi ketika kekuatan aliran darah menekan pembuluh darah dengan kuat secara terus menerus (Olin *et al.*, 2018). Menurut *American Heart Association* (AHA) yang di kutip oleh Unger, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah ≥ 140 mm Hg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mm Hg (Unger *et al.*, 2020).

Prevalensi hipertensi pada orang dewasa sekitar 30-45% dan seiring bertambahnya usia akan meningkat yaitu 60% diatas 60 tahun. Prevalensi hipertensi meningkat paling cepat di negara berkembang yang mana pengobatan hipertensi masih sulit untuk dikendalikan, sehingga hal ini dapat menjadi sumber penyakit hipertensi. Riset kesehatan di Indonesia pada tahun 2018 mengungkapkan bahwa prevalensi hipertensi telah meningkat dari 25,8% pada tahun 2013 menjadi 34,1% pada tahun 2018 dengan jumlah penduduk 260 juta jiwa (Riskesdas, 2018) Di Indonesia kasus pasien hipertensi yang menggunakan obat antihipertensi sebesar 0,7 % (Kemenkes, 2021). Populasi dunia 22% nya mengalami hipertensi. Afrika memiliki tingkat hipertensi tertinggi yaitu 27%, diikuti oleh Asia Tenggara dengan 25% populasi total penduduk (WHO, 2019).

Hipertensi dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya yaitu faktor genetik. Hipertensi disebabkan oleh banyaknya faktor gen. Gen-gen tertentu

dikaitkan dengan sistem yang terlibat dalam mekanisme hipertensi, seperti sistem kekebalan tubuh dan peradangan, sistem *rennin-angiotensin-aldosteron* (RAA), G-protein atau sistem jalur transduksi sinyal dan saluran ion (Angesti, 2018). Salah satu bidang genetika yang mempelajari variasi genetik dalam populasi disebut populasi genetik. Frekuensi alel adalah persentase suatu alel yang terdapat dalam suatu populasi. Frekuensi alel pada suatu populasi dapat berubah apabila terdapat *evolutionary forces*, yaitu faktor-faktor yang berperan dalam mengubah frekuensi alel dan genotip, antara lain mutasi, migrasi, perkawinan tidak acak, dan seleksi alam (Nur Khoiriyah *et al.*, 2014).

Menurut M. Fithrul Mubarak efikasi adalah kemampuan maksimum dari suatu obat untuk menghasilkan respons. Atau bisa juga didefinisikan sebagai efek maksimum yang dapat dicapai dengan obat. Tujuan dari efikasi adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mengurangi resiko dari penggunaan obat. Salah satu cara untuk mengetahui seberapa efektif terapi yaitu dengan mengukur tekanan darah, tekanan darah yang efektif atau target tekanan darah yang diharapkan yaitu ≤ 140 mmHg / 90 mmHg (Baroroh *et al.*, 2023). Penatalaksanaan hipertensi salah satunya dengan cara pengobatan farmakologi. Pengobatan farmakologi bertujuan untuk mencapai kualitas hidup pasien yang lebih baik, dengan menggunakan obat-obatan antihipertensi. Obat antihipertensi yang sering digunakan yaitu golongan diuretik, β -bloker, ACEI, ARB, dan CCB (JNC 8, 2014). JNC VIII merekomendasikan pemilihan obat antihipertensi yaitu : ARB atau ACEI sebagai terapi awal untuk meningkatkan *outcome* pada ginjal untuk populasi yang berusia minimal 18 tahun dengan penyakit ginjal kronis. Pada populasi kulit putih

atau non hitam dengan diabetes menggunakan terapi awal seperti diuretik, CCB, ACEI, dan ARB. Sedangkan pada populasi kulit hitam dengan diabetes menggunakan terapi awal yaitu diuretik atau CCB (JNC 8, 2014).

Dari beberapa obat yang digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi memiliki perbedaan efek terapi yang berbeda karena setiap obat memiliki mekanisme yang berbeda. Perbedaan respon obat antihipertensi dipengaruhi oleh usia, pola hidup, dan variasi gen (Tedla *et al.*, 2016). Dengan bertambahnya umur maka fungsi organ didalam tubuh akan semakin melemah sehingga metabolisme dan ekskresi akan lebih lambat. Metabolisme obat dapat dipengaruhi oleh pola hidup seperti diet, pola makan, dan olahraga. Faktor yang terpenting yaitu variasi gen atau yang dikenal dengan polimorfisme. Polimorfisme dapat mengubah respon obat karena gen yang akan terekspresi sebagai enzim yang berperan dalam proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat (Irham *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh McDonough C.W di Swedia pada tahun 2013 memperoleh hasil gen *NEDD4L* dengan 4 SNP yaitu rs4149601, rs292449, rs1008899 dan rs75982813 membuktikan bahwa adanya respon tekanan darah terhadap obat hidroklorotiazid yang merupakan golongan diuretik pada orang dengan ras kulit putih dan hubungan yang signifikan diamati dengan meningkatnya salinan haplotip GC rs4149601 dan rs292449 dan respons tekanan darah yang lebih besar terhadap hidroklorotiazid pada orang kulit putih (McDonough *et al.*, 2013). Beberapa varian gen yang ada dalam masing – masing tubuh manusia merupakan karunia dan keajaiban yang Allah SWT berikan, maka dalam Al-Quran dijelaskan dalam surat Fussilat ayat 53 yang berbunyi:

Q.S Fusilat 41 : 53

سَنُرِيهِمْ آيَاتِنَا فِي الْأَفَاقِ وَفِي أَنْفُسِهِمْ حَتَّىٰ يَتَذَكَّرَ لَهُمْ أَنَّهُ الْحَقُّ ۗ أَوَلَمْ
يَكْفِ بِرَبِّكَ أَنَّهُ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ شَهِيدٌ

Artinya : “Kami akan memperlihatkan kepada mereka tanda-tanda (kebesaran) Kami di segenap penjuru dan pada diri mereka sendiri, sehingga jelaslah bagi mereka bahwa Al-Qur'an itu adalah benar. Tidak cukupkah (bagi kamu) bahwa Tuhanmu menjadi saksi atas segala sesuatu?”

Hingga saat ini rangkuman tentang jenis gen apa saja yang mempengaruhi efikasi obat anti hipertensi masih belum banyak di temukan dengan berdasarkan penyebab hipertensi yaitu faktor genetik perlu adanya penelitian yang lebih lanjut terkait identifikasi varian gen yang berpengaruh pada efikasi obat antihipertensi. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan untuk mengetahui variasi gen yang berpengaruh pada efikasi obat antihipertensi menggunakan *database* genomik dalam bionformatika.

B. Rumusan Masalah

1. Apa saja varian gen yang berpengaruh terhadap efikasi penggunaan obat antihipertensi dengan pemanfaatan *database* genomik?
2. Bagaimana distribusi frekuensi alel yang berpengaruh pada efikasi obat antihipertensi secara global?

C. Tujuan

1. Untuk mengetahui varian gen yang berpengaruh terhadap efikasi penggunaan obat antihipertensi dengan pemanfaatan *database* genomik.
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi alel yang berpengaruh pada efikasi obat antihipertensi secara global.

D. Manfaat

1. Bagi peneliti

Dapat digunakan untuk sumber pengetahuan informasi mengenai variasi gen yang berpengaruh pada efikasi obat antihipertensi.

2. Bagi Masyarakat

Memberikan pengetahuan dan informasi kepada masyarakat mengenai variasi gen yang berpengaruh pada efikasi obat antihipertensi.

3. Bagi Institusi

Penelitian ini di harapkan dapat sebagai acuan penelitian selanjutnya untuk pengembangan *genomic study*.