

## INTISARI

Laju jantung tinggi berkaitan dengan risiko mortalitas. Hanya sekitar 34% pasien gagal jantung rendah yang mencapai laju jantung target meskipun telah mendapat penyekat beta (*beta blocker*) dosis optimal. Faktor genetika, seperti adanya varian *gen ADRB1* dan *HCN4*, dapat berpengaruh pada laju jantung. Adanya model prediksi dapat membantu strategi panatalaksanaan terapi. Oleh karena itu dilakukan penelitian ini dengan tujuan; (1) menentukan perbedaan frekuensi varian *gen ADRB1* dan *HCN4*; (2) mengidentifikasi pengaruh kombinasi faktor risiko berbasis gen; serta (3) memperoleh algoritma berbasis gen yang dapat digunakan untuk memprediksi capaian laju jantung target pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah dengan terapi penyekat beta dosis optimal.

Pada penelitian *case control* ini, terdapat dua kelompok subyek yaitu: kelompok yang tidak dapat mencapai (TC) dan yang dapat mencapai (C) laju jantung targetnya setelah terapi penyekat beta dosis optimal. Untuk mengidentifikasi varian gen adalah dengan tahapan isolasi DNA, PCR, serta RFLP/sequensing. Karakteristik pasien diperoleh berdasarkan rekam medis dan CORE-HF. Selanjutnya data tersebut digunakan dalam analisa bivariat, multivariat, dan perhitungan *gain ratio* untuk *node decision tree* algoritma C4.5.

Pada penelitian ini diperoleh 160 subyek (81 orang untuk fase *prototyping* (membangun model algoritma) dan 79 orang fase evaluasi model algoritma). Hasil penelitian menunjukkan bahwa *haplotype ADRB1* risiko tinggi (meliputi: *ADRB1 145AA-1165CC* atau *ADRB1 145AG/GG-1165GG/CG* atau *ADRB1 145AG/GG-1165CC*) mempunyai perbedaan frekuensi yang signifikan lebih tinggi dan risiko lebih besar (OR: 3,150 (IK: 1,228-8,079)) pada ketidaktercapaian laju jantung target dibandingkan *haplotype* risiko rendah (*ADRB1 145AA-1165GG/CG*). *Haplotype HCN4* risiko tinggi (meliputi: *HCN4 rs7164883AG/GG-718GG, 1571GG, 1590GG* atau *HCN4 rs7164883AA-718GA, 1571GG, 1590GG*) berbeda secara signifikan pada frekuensinya dan berisiko lebih tinggi (OR: 7,397 (IK: 1,521-35,961)) dibandingkan *haplotype* risiko rendah (*HCN4 rs7164883AA, 718GG, 1571GG, HCN4 1590GG*). Terdapat tujuh variasi kombinasi faktor risiko (yang melibatkan empat variabel, yaitu: *haplotype HCN4, haplotype ADRB1, terapi penyekat beta-ivabradin, dan laju jantung baseline*) berpengaruh secara signifikan pada capaian laju jantung target dengan AUC 67,6-87,1%. Algoritma berbasis kombinasi atribut *haplotype HCN4/ADRB1-laju jantung baseline*, menunjukkan akurasi dan skor F1 diatas 70%, dimana pasien dengan *haplotype* risiko tinggi dan laju jantung *baseline* (>11,9 bpm dari target [ $\geq 80,9$  bpm (SR)/ $\geq 91,9$  bpm (AF)]) menunjukkan bahwa persentase ketidaktercapaian laju jantung target yang lebih besar dengan penyekat beta dosis optimal.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa *haplotype ADRB1/HCN4* risiko tinggi menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi (berturut-turut yaitu: 60% vs 32% (*ADRB1*)/ 85% vs 43% (*HCN4*)) pada ketidaktercapaian laju jantung target pasien gagal jantung fraksi ejeksi rendah dibandingkan *haplotype* risiko rendah. Kombinasi faktor risiko (yang melibatkan *ADRB1/HCN4, laju jantung baseline, dan komedikasi*) berpengaruh pada ketidaktercapaian laju jantung target dengan penyekat beta dosis optimal (AUC 67,6-87,1%). Model algoritma berbasis *ADRB1/HCN4* menunjukkan bahwa individu dengan *haplotype* risiko rendah dan laju jantung *baseline* ( $\leq 11,9$  bpm dari laju jantung target) dapat diberikan penyekat beta dosis optimal untuk mencapai laju jantung targetnya, sedangkan pada individu dengan *haplotype* risiko tinggi dan laju jantung *baseline* (>11,9 bpm dari target) menunjukkan pemberian monoterapi penyekat beta tidak cukup untuk mencapai laju jantung targetnya, sehingga memerlukan komedikasi penyekat beta dengan obat lain untuk terapi laju jantungnya.

**Kata kunci:** *HCN4, ADRB1, algoritma, laju jantung.*

## ABSTRACT

A high resting heart rate is associated with a high risk of mortality in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Only 34% of patients who received beta-blocker therapy with optimal dose, achieved the target heart rate. Genetic factors (*ADRB1* and *HCN4*) contributed to the elevated heart rate. Providing a predictive model will support therapeutic strategy in optimizing outcomes. This study aimed to determine the effect of difference in comparing the *ADRB1* and *HCN4* gene variants frequencies, to identify the effect of different combination of risk factors, and to propose an algorithm for achieving the heart rate target.

In this case-control study, the subjects were classified into two different classes, according to the achievement of the heart rate target after receiving a beta-blocker with optimal dose. Gene variants were determined using PCR and RFLP/sequencing. Characteristic data was collected from medical records and the CORE-HF database. Bivariate analysis was used to select the relevant data. Multivariate was performed to determine the significant combination of risk factors contributing to the unattainable heart rate target. The decision tree algorithm C4.5 technique was constructed using the relevant genetic data.

One hundred and sixty subjects (81 patients for prototyping/constructing algorithm and 79 patients for evaluating the algorithm). The genetic exploration revealed that the high risk *ADRB1* haplotype (*ADRB1* 145AG/GG-1165GG/CG, or *ADRB1* 145AA-1165CC, or *ADRB1* 14AG/GG-1165CC) had significantly higher frequency and greater risk (OR: 3,150 (IK: 1,228-8,079)) in the unattainable heart rate target, as compared with low risk haplotype (*ADRB1* 145AA-1165GG/CG). High risk *HCN4* haplotype (*HCN4* rs7164883AG/GG-718GG-1571GG-1591GG, or *HCN4* rs7164883 AA-718GA-1571GG-1590GG) also had significantly higher frequency and greater risk (OR: 7,397 (IK: 1,521-35,961)) in the failure of achieving heart rate target, comparing to low risk haplotype (*HCN4* rs7164883AA-718GG-1571GG-1590GG). Seven variation combinations of risk factors (which involved four variables (*haplotype HCN4*, *haplotype ADRB1*, beta blocker-ivabradine, and baseline heart rate) contributed significantly to the inability to achieve the heart rate target and performed AUC in the range of 67,6-87,1%. Algorithms consisting of *Haplotype ADRB1/HCN4* and baseline heart rate demonstrated accuracy and F1 scores above 70%. The algorithm revealed that high risk haplotype carriers and baseline heart rate (>11,9 bpm dari target [:>80,9 bpm (SR)/>91,9bpm (AF)]) had higher percentage on the failure of heart rate target with optimal dose beta blocker therapy.

In conclusion, high risk *ADRB1* and *HCN4* showed the higher frequency (60% vs 32% (*ADRB1*)/ 85% vs 43% (*HCN4*)) respectively), comparing to the low risk haplotype, in not achieving the target. Combinations of risk factors involving *ADRB1/HCN4* contributed significantly to the heart rate target nonattainment (AUC 69,6-87,1%). The *ADRB1/HCN4* based algorithm models demonstrated that low risk haplotype and baseline heart rate ( $\leq 11,9$  bpm from target) can be given with optimal dose beta blocker to reach heart rate target; meanwhile high risk haplotype and baseline heart rate (>11,9 bpm from target) revealed that beta blocker monotherapy provided insufficient result on achieving heart rate target so comedication with other rate control therapy can be prescribed to reach the target.

**Keywords:** *ADRB1, HCN4*, algorithm, heart rate