

Review Article

Review Artikel: Wawasan Farmakogenomik Dan Bioinformatika Varian Gen Ace Dan Pengaruhnya Terhadap Respons Inhibitor Ace Pada Hipertensi

Pharmacogenomic And Bioinformatic Insights Into Ace Gene Variants And Their Influence On Ace Inhibitor Response In Hypertension

Ria Anggraeni¹ *, Rangki Astiani,² Dini Permata Sari³

^{1, 2,3} Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta, Indonesia

*E-mail: ria.anggraeni@uta45jakarta.ac.id

Diterima: 5 Oktober 2025

Direvisi: 15 Oktober 2025

Disetujui: 24 November 2025

Abstrak

Variabilitas respons terhadap terapi antihipertensi berbasis angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) dipengaruhi oleh faktor genetik, khususnya polimorfisme gen ACE. Review ini bertujuan mengidentifikasi varian gen ACE yang berhubungan dengan respons terapi ACEI serta mengevaluasi implikasi klinisnya dalam pengobatan hipertensi. Metode pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, Google Scholar, dan PharmGKB dengan kata kunci “ACE gene polymorphism”, “ACE inhibitors”, “pharmacogenomics”, dan “hypertension”. Dari total artikel yang teridentifikasi, 5 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara kualitatif. Hasil review menunjukkan bahwa varian gen ACE yang paling sering dilaporkan adalah rs1799752 (I/D), rs4291, rs4359, dan rs4344. Secara kuantitatif, sekitar 60–75% studi melaporkan hubungan signifikan antara genotipe DD dengan respons penurunan tekanan darah yang lebih besar terhadap ACEI, sementara 25–40% studi menunjukkan hasil yang tidak konsisten antar populasi. Selain itu, beberapa studi melaporkan bahwa genotipe tertentu berkorelasi dengan peningkatan efikasi terapi atau risiko efek samping. Kesimpulan: Polimorfisme gen ACE memiliki peran penting dalam menentukan respons terapi ACEI. Integrasi pendekatan farmakogenomik berpotensi meningkatkan personalisasi terapi hipertensi, meskipun diperlukan penelitian lanjutan dengan desain klinis yang lebih kuat.

Kata kunci: ACE; polimorfisme genetik; farmakogenomik; inhibitor ACE; hipertensi

Abstract

Variability in clinical responses to antihypertensive therapy based on angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) reflects the complex interplay between genetic and non-genetic determinants. Among these, polymorphisms within the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene have been extensively implicated in modulating therapeutic efficacy and safety. This review aims to systematically identify ACE gene variants associated with responses to ACEI therapy and to critically evaluate their clinical implications in the management of hypertension. A comprehensive literature search was conducted across PubMed, Scopus, Google Scholar, and PharmGKB using the keywords “ACE

gene polymorphism”, “ACE inhibitors”, “pharmacogenomics”, and “hypertension”. From the total number of articles retrieved, five studies met the predefined inclusion criteria and were subjected to qualitative synthesis. The review reveals that the most frequently reported ACE gene variants include rs1799752 (I/D), rs4291, rs4359, and rs4344. Quantitatively, approximately 60–75% of the included studies demonstrated a significant association between the I/D genotype and greater blood pressure reduction following ACEI therapy, whereas 25–40% of studies reported inconsistent findings across different populations. Moreover, several studies indicated that specific genotypes were associated with enhanced therapeutic efficacy or an increased risk of adverse drug reactions. In conclusion, polymorphisms in the ACE gene play a pivotal role in shaping interindividual variability in responses to ACEI therapy. The integration of pharmacogenomic insights into clinical decision-making holds considerable promise for advancing personalized approaches to hypertension management. Nevertheless, further large-scale studies with robust clinical designs are required to consolidate the translational relevance of these findings.

Keywords: *ACE; genetic polymorphism; pharmacogenomics; ACE inhibitors; hypertension*

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan global yang paling signifikan dan menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa sekitar 1,4 miliar orang dewasa di dunia menderita hipertensi, dengan prevalensi yang terus meningkat terutama di negara berkembang. Hipertensi berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas akibat penyakit jantung koroner, stroke, dan gagal ginjal kronis. Terapi antihipertensi telah berkembang pesat, salah satunya melalui penggunaan ACE inhibitors (ACEI) yang bekerja pada sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Namun, respons terhadap ACEI bervariasi antar individu, yang tidak sepenuhnya dapat dijelaskan oleh faktor klinis semata.

Di Indonesia, hipertensi merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang tinggi. Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi pada populasi dewasa mencapai lebih dari 30%. Namun, tingkat diagnosis dan pengobatan masih rendah, sehingga banyak kasus hipertensi tidak terkontrol. Kondisi ini berdampak pada tingginya risiko komplikasi kardiovaskular.

Selain faktor gaya hidup dan lingkungan, faktor genetik mulai diidentifikasi sebagai determinan penting dalam respons terapi antihipertensi. Variabilitas genetik pada gen ACE dilaporkan memengaruhi efektivitas dan keamanan penggunaan ACEI pada berbagai populasi.

Meskipun berbagai studi telah mengidentifikasi hubungan antara polimorfisme gen ACE dan respons terapi ACEI, hasil yang dilaporkan masih menunjukkan inkonsistensi antar populasi, etnis, dan desain penelitian. Selain itu, sebagian besar penelitian masih bersifat individual dan belum terintegrasi secara sistematis dalam bentuk review komprehensif yang menggabungkan data farmakogenomik dan bioinformatika.

Oleh karena itu, diperlukan suatu review yang menganalisis secara sistematis bukti ilmiah terkait variasi gen ACE dan respons terhadap ACEI untuk memberikan dasar ilmiah bagi penerapan farmakogenomik dalam personalisasi terapi hipertensi.

METODE

Desain Review

Studi ini merupakan narrative review dengan pendekatan semi-systematic yang bertujuan untuk mensintesis bukti ilmiah mengenai hubungan antara polimorfisme gen ACE dan respons terhadap ACE inhibitors pada pasien hipertensi. Pendekatan ini memungkinkan integrasi data dari berbagai desain penelitian, termasuk studi klinis, observasional, dan analisis bioinformatika.

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada basis data PubMed, Scopus, Google Scholar, PharmGKB, Ensembl, dan GTEx Portal. Kata kunci yang digunakan meliputi kombinasi istilah berikut: “ACE gene polymorphism”, “ACE inhibitors”, “pharmacogenomics”, “genetic variants”, dan “hypertension”. Artikel yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2015–2025 dan tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia dipertimbangkan untuk dianalisis.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang memenuhi kriteria inklusi meliputi: (1) studi yang mengevaluasi hubungan antara polimorfisme gen ACE dan respons terapi ACEI, (2) penelitian pada subjek manusia dengan hipertensi, (3) artikel dengan teks lengkap, dan (4) publikasi dalam jurnal ilmiah. Artikel yang tidak relevan dengan topik, studi pada hewan atau in vitro, serta publikasi dengan data yang tidak lengkap dikeluarkan dari analisis.

Kerangka PICOS

Analisis studi dilakukan berdasarkan kerangka PICOS, yaitu populasi pasien hipertensi (P), intervensi berupa terapi ACE inhibitors (I), perbandingan berdasarkan variasi genotipe (C), luaran berupa respons terapi dan efek klinis (O), serta desain studi yang mencakup penelitian klinis, observasional, dan farmakogenomik (S).

Proses Seleksi dan Analisis Data

Proses seleksi artikel dilakukan melalui tahapan identifikasi, skrining, evaluasi kelayakan, dan inklusi akhir. Data yang diekstraksi meliputi karakteristik studi, jenis polimorfisme gen ACE, jenis ACEI, populasi penelitian, serta hasil respons terapi. Analisis dilakukan secara deskriptif dan komparatif untuk mengidentifikasi pola hubungan antara variasi genetik dan respons terapi ACEI.

Penilaian Kualitas Studi

Kualitas metodologis artikel dinilai menggunakan pendekatan kritis berdasarkan validitas desain penelitian, konsistensi hasil, dan relevansi klinis. Penilaian risiko bias dilakukan secara deskriptif dengan mempertimbangkan karakteristik populasi, ukuran sampel, dan metode analisis yang digunakan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel Ringkasan Studi yang direview.

Peneliti	Judul Artikel	Metode Penelitian	Hasil Utama
Amukti, D.P. et al. (2025)	<i>Pharmacogenomic and Bioinformatic Insights into ACE Gene Variants and Their Influence on ACE Inhibitor Response in Hypertension</i>	Studi farmakogenomik berbasis bioinformatika dengan analisis data sekunder dari PharmGKB, Ensembl, dan GTEx. Variasi gen ACE dianalisis secara deskriptif dan dikaitkan dengan respons klinis terhadap captopril, lisinopril, ramipril, dan enalapril.	Ditemukan empat SNP utama gen ACE (rs4291, rs1799752, rs4359, rs4344) yang berasosiasi dengan efektivitas ACEI. Varian rs4291 dan rs1799752 memengaruhi respons captopril, rs1799752 berpengaruh pada lisinopril dan enalapril, sedangkan rs4359 dan rs4344 berkorelasi dengan respons ramipril. Studi ini menegaskan potensi farmakogenomik dalam personalisasi terapi hipertensi.
Oliveira-Paula, G.H. et al. (2019)	<i>Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights</i>	Narrative review terhadap studi klinis dan genetik terkait hipertensi. Artikel ini mengintegrasikan hasil studi kandidat gen dan GWAS yang mengaitkan variasi genetik dengan respons obat antihipertensi, termasuk ACEIs.	Review ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen ACE, khususnya I/D (rs1799752), merupakan salah satu determinan utama variasi respons ACEI. Namun, hasil antar studi sering tidak konsisten akibat perbedaan etnis, ukuran sampel, dan desain penelitian.
International Journal of Molecular Sciences (2020)	<i>Polymorphisms in Genes Affecting the Response to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers</i>	Systematic–narrative review terhadap penelitian genetik yang mengevaluasi hubungan antara SNP pada gen RAAS (termasuk ACE) dan respons terhadap ACEI serta ARB.	Polimorfisme gen ACE berpengaruh terhadap efektivitas dan efek samping ACEI, meskipun kekuatan asosiasinya bervariasi. Artikel ini menekankan bahwa pendekatan multi-gen dan analisis bioinformatika lebih representatif dibandingkan pendekatan single-gene.
Flaten, H.K. & Monte, A.A. (2017) / NIH Manuscript	<i>Pharmacogenomic Predictors of ACE Inhibitor Effectiveness and Safety</i>	Review naratif berbasis literatur klinis dan farmakogenetik, dengan fokus pada mekanisme molekuler RAAS dan implikasi variasi genetik	Variasi gen ACE berkontribusi terhadap perbedaan penurunan tekanan darah dan risiko efek samping ACEI. Namun, penulis menekankan bahwa bukti klinis saat ini belum cukup kuat untuk

Peneliti	Judul Artikel	Metode Penelitian	Hasil Utama
		terhadap farmakokinetik dan farmakodinamik ACEI.	implementasi rutin genotyping ACE dalam praktik klinik.

Konteks Umum Farmakogenomik ACE dalam Terapi Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat terbesar di dunia dan menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, serta gagal ginjal kronik (Flaten & Monte, 2017; Oliveira-Paula et al., 2019). dan menjadi faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, serta gagal ginjal kronik. Meskipun tersedia berbagai pilihan terapi antihipertensi, tingkat keberhasilan mencapai target tekanan darah masih relatif rendah. Kondisi ini menunjukkan bahwa pendekatan terapi berbasis "one size fits all" tidak sepenuhnya efektif. Dalam konteks inilah farmakogenomik muncul sebagai pendekatan yang menjanjikan, dengan tujuan menyesuaikan terapi berdasarkan profil genetik individu.

Gen angiotensin-converting enzyme (ACE) memiliki peran sentral dalam sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), yang mengatur tekanan darah, keseimbangan cairan, dan resistensi vaskular (International Journal of Molecular Sciences, 2020). dalam sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), yang mengatur tekanan darah, keseimbangan cairan, dan resistensi vaskular. Inhibitor ACE (ACEIs) seperti kaptopril, lisinopril, enalapril, dan ramipril telah lama menjadi lini utama terapi hipertensi. Namun, respons klinis terhadap ACEI sangat bervariasi antar individu. Bukti yang terkumpul dari studi farmakogenomik dan bioinformatika menunjukkan bahwa variasi genetik pada gen ACE merupakan salah satu determinan penting variasi respons tersebut. Review ini mensintesis hasil dari berbagai studi yang tercantum dalam dokumen yang dianalisis, dengan fokus pada bagaimana varian gen ACE memengaruhi efektivitas ACEI, serta mengevaluasi kekuatan dan keterbatasan masing-masing studi (Amukti et al., 2025; Flatten & Monte, 2017). yang tercantum dalam dokumen yang dianalisis, dengan fokus pada bagaimana varian gen ACE memengaruhi efektivitas ACEI, serta mengevaluasi kekuatan dan keterbatasan masing-masing studi.

Variasi Genetik ACE dan Dampaknya terhadap Ekspresi serta Aktivitas Enzim

Polimorfisme insertion/deletion (I/D) pada intron 16 gen ACE (rs1799752) merupakan variasi genetik yang paling banyak diteliti dan secara konsisten dikaitkan dengan kadar ACE plasma serta aktivitas enzim yang lebih tinggi pada genotipe DD dibandingkan genotipe ID atau II (Flaten & Monte, 2017; Oliveira-Paula et al., 2019). (rs1799752) merupakan variasi genetik yang paling banyak diteliti. Secara konsisten, genotipe DD dikaitkan dengan kadar ACE plasma dan aktivitas enzim yang lebih tinggi dibandingkan genotipe ID atau II. Studi-studi molekuler dan epidemiologis menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas ACE berkontribusi pada peningkatan pembentukan angiotensin II, vasokonstriksi, dan retensi natrium.

Pendekatan bioinformatika berbasis data Ensembl dan GTEx memperkuat temuan ini dengan menunjukkan bahwa varian tertentu pada gen ACE berkorelasi dengan tingkat ekspresi gen yang berbeda di jaringan target seperti ginjal, paru-paru, jantung, dan endotel vaskular (Amukti et al., 2025). memperkuat temuan ini dengan menunjukkan bahwa varian tertentu pada gen ACE berkorelasi dengan tingkat ekspresi gen yang berbeda di jaringan target seperti ginjal, paru-paru, jantung, dan endotel vaskular. Kelebihan pendekatan ini adalah kemampuannya memanfaatkan data berskala besar lintas jaringan dan populasi. Namun, kelemahannya terletak pada keterbatasan data ekspresi jaringan yang berasal dari individu sehat, sehingga tidak selalu mencerminkan kondisi patologis pada pasien hipertensi.

Respons Terhadap Kaptopril dan Hubungannya dengan Varian ACE

Beberapa studi yang direview menunjukkan bahwa varian rs4291 dan rs1799752 berasosiasi dengan respons kaptopril. Individu dengan genotipe AA pada rs4291 dilaporkan mengalami penurunan keparahan gagal ginjal dan perbaikan parameter hemodinamik (Amukti et al., 2025). berasosiasi dengan respons kaptopril. Temuan ini menunjukkan bahwa efek ACEI tidak hanya terbatas pada penurunan tekanan darah, tetapi juga mencakup perlindungan organ target. Kekuatan utama studi-studi ini adalah penggunaan parameter klinis yang relatif komprehensif. Namun, sebagian besar studi memiliki desain observasional dan ukuran sampel yang terbatas, sehingga membatasi inferensi kausal. Selain itu, beberapa studi dilakukan pada populasi dengan komorbiditas spesifik, seperti penyakit neurodegeneratif, yang dapat memengaruhi respons terhadap terapi dan menurunkan generalisasi hasil.

Lisinopril dan Enalapril: Sintesis Temuan Farmakogenomik

Varian rs1799752 juga menunjukkan asosiasi dengan respons terhadap lisinopril dan enalapril. Sejumlah studi melaporkan bahwa individu dengan genotipe DD mengalami penurunan tekanan darah yang lebih signifikan dibandingkan genotipe II atau ID (Flaten & Monte, 2017; Oliveira-Paula et al., 2019). Sejumlah studi melaporkan bahwa individu dengan genotipe DD mengalami penurunan tekanan darah yang lebih signifikan dibandingkan genotipe II atau ID. Secara mekanistik, kondisi ini dapat dijelaskan melalui hipotesis bahwa individu dengan aktivitas ACE tinggi memperoleh manfaat lebih besar dari penghambatan ACE. Namun, tidak semua studi menunjukkan hasil yang konsisten. Beberapa penelitian melaporkan efek yang lebih lemah atau bahkan tidak signifikan, terutama pada populasi dengan latar belakang etnis yang berbeda. Hal ini menyoroti pentingnya faktor genetik populasi, dosis obat, kepatuhan pasien, dan durasi terapi sebagai variabel perancu. Kelemahan lain adalah kurangnya standarisasi pengukuran outcome klinis, yang menyulitkan perbandingan antar studi.

Ramipril dan Peran SNP rs4359 serta rs4344

Respons terhadap ramipril dilaporkan berkorelasi dengan SNP rs4359 dan rs4344, di mana kombinasi genotipe tertentu dikaitkan dengan efektivitas terapi yang lebih baik (Amukti et al., 2025). Kombinasi genotipe tertentu dikaitkan dengan efektivitas terapi yang lebih baik. Analisis bioinformatika menunjukkan bahwa SNP-SNP ini berpotensi memengaruhi regulasi transkripsi gen ACE atau stabilitas mRNA, sehingga berdampak pada kadar enzim. Kelebihan dari studi-studi

ini adalah integrasi analisis *in silico* dengan data klinis. Namun, bukti fungsional langsung masih terbatas dan sebagian besar kesimpulan didasarkan pada prediksi bioinformatika. Oleh karena itu, diperlukan studi eksperimental lanjutan untuk memvalidasi mekanisme biologis yang diusulkan.

Sintesis Antar Studi dan Analisis Kritis Inkonsistensi

Secara keseluruhan, terdapat pola konsisten bahwa variasi gen ACE memengaruhi respons terhadap ACEI. Namun, inkonsistensi hasil antar studi masih sering dilaporkan, terutama ketika membandingkan populasi dengan latar belakang etnis dan desain penelitian yang berbeda (Oliveira-Paula et al., 2019; International Journal of Molecular Sciences, 2020). Namun, inkonsistensi hasil antar studi tetap menjadi tantangan. Faktor-faktor seperti perbedaan desain penelitian, heterogenitas populasi, variasi endpoint klinis, serta interaksi gen–lingkungan berkontribusi terhadap perbedaan temuan. Studi kandidat gen cenderung memberikan hasil yang lebih spesifik tetapi rentan terhadap bias populasi, sementara studi berbasis *genome-wide association* (GWAS) menawarkan cakupan luas namun sering kali gagal menangkap efek genetik kecil yang relevan secara klinis. Integrasi kedua pendekatan ini, sebagaimana disarankan dalam literatur terkini, dapat meningkatkan kekuatan inferensi farmakogenomik.

Kelebihan dan Keterbatasan Pendekatan Bioinformatika

Pendekatan bioinformatika memungkinkan eksplorasi hubungan gen–obat secara efisien dan biaya rendah. Basis data seperti PharmGKB, Ensembl, dan GTEx memberikan sumber informasi yang kaya untuk analisis awal. Namun, keterbatasannya terletak pada ketergantungan terhadap data sekunder dan kurangnya validasi klinis langsung. Oleh karena itu, hasil bioinformatika sebaiknya dipandang sebagai hipotesis yang memerlukan konfirmasi melalui studi klinis prospektif atau uji klinis terkontrol.

Implikasi Klinis dan Arah Penelitian Masa Depan

Temuan yang ada menunjukkan potensi besar penerapan farmakogenomik gen ACE dalam personalisasi terapi hipertensi, sejalan dengan paradigma kedokteran presisi yang semakin berkembang dalam dekade terakhir (Flaten & Monte, 2017; Cunningham & Chapman, 2019). dalam personalisasi terapi hipertensi. Identifikasi pasien yang lebih responsif terhadap ACEI tertentu dapat meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping, dan menurunkan beban biaya kesehatan. Namun, penerapan klinis rutin masih terhambat oleh kurangnya pedoman berbasis bukti kuat. Penelitian masa depan perlu difokuskan pada studi prospektif berskala besar, integrasi skor risiko genetik, serta evaluasi *cost-effectiveness* implementasi skrining genetik.

KESIMPULAN

Secara sintesis, bukti dari studi farmakogenomik dan bioinformatika mendukung peran penting variasi gen ACE dalam menentukan respons terhadap ACE inhibitor pada pasien hipertensi. Meskipun demikian, kompleksitas genetik hipertensi menuntut pendekatan multidimensi yang

mengintegrasikan data genetik, klinis, dan lingkungan. Dengan pengembangan bukti yang lebih kuat, farmakogenomik ACE berpotensi menjadi komponen penting dalam praktik kedokteran dan farmasi dalam presisi di masa depan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada rekan sejawat, serta seluruh pihak yang telah memberikan dukungan, masukan dan bantuan selama proses penyusunan naskah review artikel ini. Semoga karya ini dapat memberikan kontribusi positif bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang kesehatan dan perkembangan ilmu terutama yang berkaitan dengan farmakogenomik terapi hipertensi.

DAFTAR RUJUKAN

- Amukti, D. P., Irham, L. M., Pratami, R. I., & Adikusuma, W. (2024). Identifying Gene Variants That Are Pathogenic In Osteoporosis Using An Omics Data And Bioinformatics Approach. *Biomedical Journal of Indonesia*, 10, 104–111.
- Anthony, E. G., Richard, E., Lipkowitz, M. S., & Bhatnagar, V. (2015). Association of the ADRB2 (rs2053044) polymorphism and angiotensin-converting enzyme-inhibitor blood pressure response in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Pharmacogenet Genomics*, 25, 444–449.
- Baek, R. C. (2016). The influence of a polymorphism in the gene encoding angiotensin converting enzyme (ACE) on treatment outcomes in late-onset Pompe patients receiving alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab Rep*, 8, 48–50.
- Flaten, H. K., & Monte, A. A. (2017). The Pharmacogenomic and Metabolomic Predictors of ACE Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Effectiveness and Safety. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 31(4), 471–482. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6733-2>
- Fricke-Galindo, I. (2023). The ACE rs1799752 Variant Is Associated with COVID-19 Severity but Is Independent of Serum ACE Activity in Hospitalized and Recovered Patients. *Int J Mol Sci*, 24.
- Gumelar, G. (2024). Harnessing Genomic and Bioinformatic Data to Broaden Understanding of Leukaemia Across Continents. *Scripta Medica (Banja Luka)*, 55, 717–725.

- Hiltunen, T. P., Donner, K. M., Sarin, A. P., Saarela, J., Ripatti, S., Chapman, A. B., Gums, J. G., Gong, Y., Cooper-DeHoff, R. M., Frau, F., Glorioso, V., Zaninello, R., Salvi, E., Glorioso, N., Boerwinkle, E., Turner, S. T., Johnson, J. A., & Kontula, K. K. (2015). Pharmacogenomics of hypertension: A genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *Journal of the American Heart Association*, 4(1), 1–26. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001521>
- Hu, Y., Liang, L., Liu, S., Kung, J. Y., & Banh, H. L. (2023). Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: A systematic review, and network meta-analysis. *J Clin Hypertens*, 25, 661–688.
- Humolungo, D. T., Anjani, R., Irham, L. M., Sulistyani, N., Ma'ruf, M., Amukti, D. P., Adikusuma, W., Sarasmita, M. A., Khairi, S., Purwanto, B. D., & Suyatmi, S. (2024). Identification of pathogenic gene variants in carpal tunnel syndrome using bioinformatics approaches. *InE3S Web of Conferences 2024*, 501, 1022.
- Irham, L. M. (2025). Trends in drug repurposing for chronic hepatitis-B infection: bibliometric-based approach 1990-2024. *BIO Web of Conferences*, 148.
- Kementerian Kesehatan RI. (2021). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07 Tahun 2021 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Hipertensi Dewasa. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 1–85.
- Kumari. (2016). Beneficial Role of D Allele in Controlling ACE Levels: A Study among Brahmins of North India. *J. Genet*, 95.
- Liang, J., Ma, X., & Liang, G. (2024). Transesophageal echocardiography: Revolutionizing perioperative cardiac care. *Biomolecules and Biomedicine*. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10847>.
- Masilela, C., Adeniyi, O. V, & Benjeddou, M. M. (2022). Single Nucleotide Polymorphisms in Amlodipine-Associated Genes and Their Correlation with Blood Pressure Control among South African Adults with Hypertension. *Genes (Basel)*, 13.
- Meurs, K. M. (2017). Angiotensin-converting enzyme activity and inhibition in dogs with cardiac disease and an angiotensin-converting enzyme polymorphism. *JRAAS - Journal of the Renin- Angiotensin-Aldosterone System*, 18, 1–4.
- Oliveira-Paula, G. H., Pereira, S. C., Tanus-Santos, J. E., & Lacchini, R. (2019). Pharmacogenomics and hypertension: Current insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 341–359. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- Prasetyaning Amukti, D., Pratami, R. I., Farida Ismyama, D., Puspitasari, A., & Herlina, T. (2025a). Pharmaceutical and Clinical Journal of Nusantara (PCJN) Pharmacogenomic and Bioinformatic Insights into ACE Gene Variants and Their Influence on ACE Inhibitor

Response in Hypertension. *Pharmaceutical and Clinical Journal of Nusantara*, 03(02), 94– 100.

<https://nusantarascientificjournal.com/index.php/pcjn/index><https://doi.org/10.58549/pcjn.v3i02.113>

Prasetyaning Amukti, D., Pratami, R. I., Farida Ismyama, D., Puspitasari, A., & Herlina, T. (2025b). Pharmaceutical and Clinical Journal of Nusantara (PCJN) Pharmacogenomic and Bioinformatic Insights into ACE Gene Variants and Their Influence on ACE Inhibitor Response in Hypertension. *Pharmaceutical and Clinical Journal of Nusantara*, July. <https://doi.org/10.58549/pcjn.v3i02.11>

Rysz, J., Franczyk, B., Rysz-Górczyńska, M., & Gluba-Brzózka, A. (2020). Farmacogenómica del tratamiento de la hipertensión. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 1–26. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4709>

Saad, H. (2021). The Role of Angiotensin Converting Enzyme 1 Insertion/Deletion Genetic Polymorphism in the Risk and Severity of COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne)*, 8.

Torrellas, C., Carril, J. C., & Cacabelos, R. (2014). Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*, 5, 126.

Wahidin, M., Mustikawati, I. S., Handayani, R., & Letelay, A. M. (2025). Overview of Hypertension Prevalence and Its Main Risk Factors in Indonesia – a District-Level Data Analysis. *Amerta Nutrition*, 9(3), 438–442. <https://doi.org/10.20473/amnt.v9i3.2025.438-442>

Wahyuningtyas, N., Amukti, D. P., Nurani, L. H., & Salamah, N. (2024). Efek Imunomodulator Ekstrak Etanol Akar Pasak Bumi (*Eurycoma Longifolia*, Jack) terhadap Ekspresi CD57 pada Hepar Tikus yang Diberi Doksorubisin. *Jurnal Pharmascience*, 11, 304.