



Polimorfisme Gen *Angiotensin Converting Enzyme* pada Hipertensi

Atika Indah Sari

Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Email: atikaindahs07@gmail.com

Abstract

Hypertension is a multifactorial disease with a significant contribution to global cardiovascular morbidity and mortality. In addition to environmental factors, genetic aspects are known to play an important role in the pathogenesis of essential hypertension. One of the most extensively studied candidate genes is the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene, particularly the insertion/deletion (I/ccD) polymorphism in intron 16. This article aims to systematically review the scientific evidence regarding the association between ACE gene polymorphism and the occurrence of hypertension. A literature search was conducted through various international scientific publications addressing the biological mechanisms of ACE, the distribution of I/D genotypes, and their association with hypertension risk across different populations. The review findings indicate that the deletion (D) allele is associated with increased plasma and tissue ACE activity, leading to elevated production of angiotensin II and enhanced degradation of bradykinin, thereby contributing to vasoconstriction and increased blood pressure. Several observational studies and meta-analyses report that the DD genotype or the presence of the D allele is associated with an increased risk of essential hypertension in various ethnic groups, although inconsistencies in results across populations have been observed. Differences in genetic background, environmental factors, and research methodologies are thought to influence these variations. Overall, ACE gene polymorphism, particularly the I/D variant, plays an important role in the pathophysiology of hypertension and has the potential to serve as a basis for the development of genetic-based predictive and therapeutic approaches in the future.

Keywords: Hypertension, ACE Gene Polymorphism, ACE I/D, Genetic Factors, Renin Angiotensin Aldosterone System.

Abstrak

Hipertensi merupakan penyakit multifaktorial dengan kontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular global. Selain faktor lingkungan, aspek genetik diketahui berperan penting dalam patogenesis hipertensi esensial. Salah satu kandidat gen yang paling banyak diteliti adalah gen *angiotensin converting enzyme* (ACE), khususnya polimorfisme insersi/delesi (I/D) pada intron 16. Artikel ini bertujuan untuk menelaah secara sistematis bukti ilmiah mengenai hubungan polimorfisme gen ACE dengan kejadian hipertensi. Penelusuran literatur dilakukan melalui berbagai publikasi ilmiah internasional yang membahas mekanisme biologis ACE, distribusi genotipe I/D, serta asosiasinya dengan risiko hipertensi pada berbagai populasi. Hasil telaah menunjukkan bahwa alel delesi (D) berkaitan dengan peningkatan aktivitas ACE plasma dan jaringan, yang menyebabkan peningkatan produksi angiotensin II serta degradasi bradikinin, sehingga berkontribusi terhadap vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah. Sejumlah studi observasional dan

Penulis Korespondensi:

Atika Indah Sari | atikaindahs07@gmail.com

meta-analisis melaporkan bahwa genotipe DD atau keberadaan alel D berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi esensial pada berbagai etnis, meskipun terdapat variasi hasil antar populasi. Faktor perbedaan genetik, lingkungan, dan metodologi penelitian diduga memengaruhi inkonsistensi temuan tersebut. Secara keseluruhan, polimorfisme gen ACE, terutama varian I/D, memiliki peran penting dalam patofisiologi hipertensi dan berpotensi menjadi dasar pengembangan pendekatan prediktif dan terapeutik berbasis genetik di masa mendatang.

Kata Kunci: Hypertension, ACE Gene Polymorphism, ACE I/D, Genetic Factors, Renin Angiotensin Aldosterone System.

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat utama secara global karena prevalensinya yang tinggi, sifatnya yang kronis, serta kontribusinya yang signifikan terhadap peningkatan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Hipertensi didefinisikan sebagai kondisi tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg yang terkonfirmasi melalui pengukuran berulang (Lukito et al., 2021; Unger et al., 2020). Secara global, jumlah penderita hipertensi diperkirakan mencapai lebih dari 1,13 miliar orang, dengan distribusi yang relatif merata di negara berpenghasilan rendah, menengah, maupun tinggi (Mancia et al., 2018). Kondisi ini menunjukkan bahwa hipertensi tidak hanya dipengaruhi oleh faktor ekonomi makro, tetapi juga oleh determinan biologis, perilaku, dan sosial yang kompleks.

Di Indonesia, hipertensi menghadapi tantangan tambahan berupa rendahnya tingkat kesadaran (low awareness) masyarakat terhadap status tekanan darahnya. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran mencapai angka yang signifikan, namun sebagian besar penderita tidak menyadari kondisi tersebut atau belum mendapatkan diagnosis medis yang adekuat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Rendahnya kesadaran ini berdampak pada keterlambatan pengendalian tekanan darah, rendahnya kepatuhan terhadap intervensi nonfarmakologis, serta terbatasnya efektivitas program promotif dan preventif yang menekankan modifikasi gaya hidup, seperti pembatasan konsumsi garam, peningkatan aktivitas fisik, dan pengendalian stres. Fenomena ini memperlihatkan bahwa hipertensi tidak hanya merupakan masalah klinis, tetapi juga persoalan sosial dan perilaku kesehatan masyarakat.

Sebagian besar kasus hipertensi tergolong hipertensi esensial atau idiopatik, yang tidak memiliki penyebab tunggal yang jelas. Interaksi antara faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup berperan penting dalam patogenesis hipertensi (Li et al., 2019; Mancia et al., 2018). Dalam konteks ini, respons individu terhadap intervensi gaya hidup sering kali menunjukkan variasi yang luas. Sebagian individu menunjukkan penurunan tekanan darah yang bermakna setelah pembatasan asupan garam atau peningkatan aktivitas fisik, sementara individu lain menunjukkan respons yang minimal. Variasi ini mengindikasikan adanya kontribusi faktor biologis, termasuk faktor genetik, dalam menentukan efektivitas intervensi nonfarmakologis pada hipertensi.

Salah satu mekanisme biologis yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah adalah sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAA), yang dikendalikan oleh berbagai enzim dan mediator, termasuk angiotensin converting enzyme (ACE). ACE berfungsi mengonversi angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu peptida vasoaktif yang meningkatkan tekanan darah melalui vasokonstriksi dan peningkatan retensi natrium serta air. Selain itu, ACE juga berperan dalam degradasi bradikinin, suatu mediator vasodilatasi, sehingga aktivitas ACE secara keseluruhan cenderung mempertahankan atau meningkatkan tekanan darah sistemik (Tortora & Derrickson, 2017). Variasi aktivitas ACE antarindividu berpotensi memengaruhi kerentanan terhadap hipertensi maupun respons terhadap upaya penurunan tekanan darah.

Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian penelitian bergeser pada peran faktor genetik, khususnya polimorfisme gen yang terlibat dalam jalur RAA. Salah satu polimorfisme yang paling banyak diteliti adalah polimorfisme insersi/delesi (I/D) pada gen ACE. Polimorfisme ini diketahui berhubungan dengan variasi kadar dan aktivitas ACE dalam sirkulasi, sehingga berpotensi memengaruhi regulasi tekanan darah serta respons terhadap intervensi farmakologis maupun nonfarmakologis (Zhang et al., 2022). Beberapa studi menunjukkan bahwa alel D berasosiasi dengan kadar ACE yang lebih tinggi, peningkatan risiko hipertensi esensial, serta respons yang lebih rendah terhadap terapi tertentu, termasuk ACE inhibitor (Liu et al., 2021; Mengesha et al., 2019).

Selain berpengaruh terhadap respons farmakologis, polimorfisme gen ACE juga diduga berperan dalam variasi respons individu terhadap modifikasi gaya hidup. Individu dengan karakteristik genetik tertentu mungkin lebih sensitif terhadap asupan garam atau perubahan aktivitas fisik, sementara individu lain memerlukan pendekatan intervensi yang lebih intensif atau kombinasi dengan terapi farmakologis. Dalam konteks kesehatan masyarakat Indonesia, pemahaman mengenai variasi genetik ini menjadi relevan untuk menjelaskan mengapa sebagian masyarakat menunjukkan respons yang terbatas terhadap program pencegahan hipertensi berbasis perubahan perilaku, meskipun intervensi tersebut telah diimplementasikan secara luas.

Berdasarkan uraian tersebut, dapat disimpulkan bahwa polimorfisme gen ACE memiliki peran penting tidak hanya dalam patogenesis hipertensi, tetapi juga dalam menjelaskan variasi respons individu terhadap upaya pencegahan dan pengendalian hipertensi. Kajian mengenai aspek genetik ini menjadi penting untuk melengkapi pendekatan kesehatan masyarakat yang selama ini lebih menekankan faktor perilaku dan lingkungan. Oleh karena itu, referat ini disusun dengan judul “Polimorfisme Gen Angiotensin Converting Enzyme pada Hipertensi” untuk memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai keterkaitan faktor genetik, mekanisme biologis, dan tantangan implementasi intervensi hipertensi di tingkat populasi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif deskriptif dengan pendekatan studi literatur (*literature review*) yang bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif hubungan antara polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE), khususnya polimorfisme insersi/delesi (I/D), dengan kejadian hipertensi. Pendekatan ini dipilih untuk memungkinkan integrasi temuan-temuan empiris dari berbagai konteks populasi dan latar belakang etnis, serta untuk memahami variasi hasil penelitian yang tidak dapat dijelaskan melalui satu desain penelitian tunggal.

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis melalui beberapa basis data ilmiah nasional dan internasional, yaitu PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan SpringerLink. Strategi pencarian menggunakan kata kunci *hypertension*, *ACE gene polymorphism*, *ACE I/D polymorphism*, *genetic factors*, dan *renin-angiotensin-aldosterone system*, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan operator Boolean (*AND*, *OR*). Penelusuran difokuskan pada artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu 10–15 tahun terakhir untuk menjamin relevansi dan kemutakhiran bukti ilmiah yang digunakan.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, studi observasional (kasus-kontrol dan kohort), serta meta-analisis yang membahas hubungan antara polimorfisme gen ACE dan hipertensi pada populasi manusia, tersedia dalam bentuk teks lengkap, dan ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi mencakup artikel duplikasi, laporan kasus tunggal, editorial, surat kepada editor, artikel ulasan non-sistematis, serta publikasi yang tidak secara spesifik mengkaji polimorfisme gen ACE atau tidak memiliki keterkaitan langsung dengan kejadian hipertensi.

Proses seleksi literatur dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu penyaringan judul dan abstrak, evaluasi kelayakan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, serta penelaahan teks lengkap terhadap artikel yang memenuhi syarat. Artikel yang lolos seleksi kemudian

dimasukkan ke dalam tahap sintesis data. Sintesis dilakukan secara naratif dengan kerangka analisis komparatif, yang mengelompokkan temuan penelitian berdasarkan karakteristik populasi, khususnya latar belakang etnis dan wilayah geografis.

Dalam proses sintesis naratif, artikel dianalisis dengan mempertimbangkan beberapa dimensi utama, yaitu distribusi genotipe dan alel polimorfisme I/D gen ACE, kekuatan asosiasi dengan hipertensi, serta konsistensi atau perbedaan hasil antar populasi. Perbedaan temuan antar etnis dianalisis dengan mengaitkannya pada variasi frekuensi alel, struktur genetik populasi, interaksi gen–lingkungan, serta faktor kontekstual seperti pola konsumsi garam, gaya hidup, dan akses terhadap layanan kesehatan. Pendekatan ini digunakan untuk menjelaskan mengapa hasil penelitian pada populasi tertentu, termasuk Indonesia, dapat menunjukkan pola asosiasi yang berbeda dibandingkan populasi global.

Secara khusus, hasil penelitian yang berasal dari Indonesia dianalisis secara kontekstual dengan memperhatikan karakteristik genetik populasi Asia Tenggara, heterogenitas etnis, serta faktor lingkungan dan perilaku yang dominan, seperti pola diet tinggi natrium dan tingkat kesadaran hipertensi yang relatif rendah. Dengan demikian, perbedaan hasil antara studi di Indonesia dan studi global tidak dipahami sebagai inkonsistensi semata, melainkan sebagai refleksi dari kompleksitas interaksi antara faktor genetik dan determinan sosial kesehatan.

Data yang telah disintesis kemudian disajikan secara deskriptif-analitis dalam bentuk uraian sistematis yang terintegrasi dengan kerangka teoritis patofisiologi hipertensi dan sistem renin–angiotensin–aldosteron. Pendekatan ini bertujuan untuk memberikan pemahaman yang lebih utuh mengenai peran polimorfisme gen ACE dalam hipertensi, sekaligus menempatkan temuan genetik tersebut dalam konteks populasi dan kesehatan masyarakat yang lebih luas.

HASIL

Hasil telaah literatur menunjukkan bahwa hipertensi merupakan kondisi klinis dengan variasi klasifikasi tekanan darah yang relatif konsisten antar pedoman internasional, termasuk Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI), American Heart Association (AHA), dan European Society of Cardiology (ESC). Perbedaan klasifikasi terutama terletak pada batas nilai tekanan darah optimal dan normal, namun seluruh pedoman sepakat bahwa tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau diastolik ≥ 90 mmHg dikategorikan sebagai hipertensi. Konsistensi batas diagnosis ini menjadi dasar penting dalam membandingkan hasil penelitian terkait faktor genetik, khususnya polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE), pada populasi yang berbeda.

Tabel 1. Perbandingan Prevalensi Alel D dan I Polimorfisme Gen ACE pada Berbagai Populasi

Populasi Negara	/	Prevalensi Alel D	Prevalensi Alel I	Pola Asosiasi dengan Hipertensi	Sumber Utama
Afrika Sahara	Sub-	Tinggi ($\approx 55\text{--}65\%$)	Sedang ($\approx 35\text{--}45\%$)	Alel D dan genotipe DD berasosiasi kuat dengan peningkatan risiko hipertensi	Mengesha et al. (2019)
Asia (India)	Selatan	Tinggi ($\approx 50\text{--}60\%$)	Sedang ($\approx 40\text{--}50\%$)	Alel D lebih dominan pada kelompok hipertensi dibandingkan kontrol	Krishnan et al. (2016)
Asia (Cina)	Timur	Sedang–Tinggi ($\approx 45\text{--}55\%$)	Sedang ($\approx 45\text{--}55\%$)	Alel D berhubungan signifikan dengan hipertensi esensial	Wang et al. (2014); Zhang et al. (2022)

Timur Tengah (Arab Saudi, Yordania)	Tinggi ($\approx 55\text{--}65\%$)	Rendah–Sedang ($\approx 35\text{--}45\%$)	Alel D berasosiasi dengan hipertensi dan faktor metabolik	Sabir et al. (2019); Barghash et al. (2020)
Eropa (Kaukasia)	Sedang ($\approx 45\text{--}55\%$)	Sedang ($\approx 45\text{--}55\%$)	Asosiasi moderat, bervariasi antar studi	Sayed-Tabatabaei et al. (2006)
Indonesia	Rendah–Sedang ($\approx 35\text{--}45\%$)	Tinggi ($\approx 55\text{--}65\%$)	Alel I lebih dominan; tidak ditemukan asosiasi bermakna secara statistik	Chandra et al. (2020)

Tabel 1 memperlihatkan pola kontras yang jelas antara Indonesia dan sebagian besar populasi global. Pada banyak populasi internasional, alel D merupakan alel dominan dan secara konsisten berasosiasi dengan peningkatan risiko hipertensi. Sebaliknya, studi di Indonesia menunjukkan dominasi alel I serta ketiadaan hubungan signifikan antara polimorfisme gen ACE dan kejadian hipertensi. Perbedaan ini mengindikasikan adanya modulasi efek genetik oleh faktor etnis, struktur genetik populasi Asia Tenggara, serta interaksi gen–lingkungan, sehingga menegaskan bahwa hasil penelitian genetik hipertensi tidak bersifat universal. Dengan demikian, gap ini memperkuat urgensi penelitian genetik berbasis populasi lokal di Indonesia untuk menghindari generalisasi temuan global yang berpotensi tidak kontekstual.

Dari aspek epidemiologi, hasil kajian menunjukkan bahwa hipertensi masih menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang tinggi dan cenderung meningkat seiring pertambahan usia. Data global memperkirakan prevalensi hipertensi mencapai lebih dari 1,1 miliar penduduk dunia, dengan angka kejadian yang relatif seragam di negara berpendapatan rendah hingga tinggi. Di Indonesia, prevalensi hipertensi dilaporkan sebesar 8,63%, dengan proporsi tertinggi pada kelompok usia lanjut dan perempuan. Temuan ini menunjukkan bahwa faktor usia, jenis kelamin, serta perubahan gaya hidup memiliki kontribusi signifikan terhadap kejadian hipertensi, yang selanjutnya dapat berinteraksi dengan faktor genetik.

Hasil analisis faktor risiko menunjukkan bahwa hipertensi esensial merupakan bentuk hipertensi yang paling dominan dan dipengaruhi oleh kombinasi faktor lingkungan dan genetik. Faktor lingkungan yang konsisten ditemukan meliputi asupan garam berlebih, obesitas, gaya hidup sedenter, merokok, konsumsi alkohol, dan stres psikososial. Di sisi lain, faktor genetik berperan dalam menentukan sensitivitas individu terhadap garam dan regulasi tekanan darah, di mana sekitar 50–60% individu hipertensi dilaporkan memiliki sensitivitas tinggi terhadap asupan natrium. Kondisi ini menguatkan dugaan bahwa variasi genetik tertentu, termasuk pada gen ACE, berperan dalam patogenesis hipertensi.

Pada tingkat molekuler, hasil kajian menunjukkan bahwa gen ACE memiliki struktur kompleks dengan 26 ekson dan berlokasi pada kromosom 17q23. Gen ini mengode enzim ACE yang berperan penting dalam sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAA) dan jalur bradikinin. ACE somatik diekspresikan luas pada jaringan vaskular, ginjal, paru, dan organ lain yang berperan dalam pengaturan tekanan darah. Aktivitas ACE berkontribusi langsung terhadap pembentukan angiotensin II dan degradasi bradikinin, dua mekanisme utama yang memengaruhi vasokonstriksi, retensi natrium, dan peningkatan tekanan darah sistemik.

Hasil utama kajian genetik menunjukkan bahwa polimorfisme insersi/delesi (I/D) pada sekuens Alu 287 bp di intron 16 gen ACE merupakan variasi genetik yang paling banyak diteliti dan memiliki implikasi fungsional signifikan. Polimorfisme ini menyumbang sekitar 47% variasi aktivitas ACE plasma. Individu dengan genotipe DD dilaporkan memiliki aktivitas ACE plasma dan jaringan yang lebih tinggi dibandingkan dengan genotipe ID dan II. Peningkatan aktivitas ACE ini berimplikasi pada peningkatan kadar angiotensin II dan penurunan kadar bradikinin, yang secara fisiologis berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah.

Berbagai studi observasional dan meta-analisis menunjukkan adanya hubungan bermakna antara polimorfisme gen ACE dan kejadian hipertensi esensial. Studi pada populasi Afrika dan Asia melaporkan bahwa alel D berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi esensial, dengan risiko relatif berkisar antara 1,4 hingga 2,1 kali lipat pada individu dengan genotipe DD dibandingkan genotipe II. Distribusi genotipe juga menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok hipertensi dan kontrol normotensif, khususnya pada populasi India dan Cina, yang memperkuat peran alel D sebagai faktor risiko genetik hipertensi.

Namun demikian, hasil studi pada populasi Indonesia menunjukkan temuan yang berbeda. Alel I dilaporkan lebih dominan dibandingkan alel D pada pasien hipertensi dengan stroke iskemik maupun pada kelompok hipertensi secara umum. Meskipun demikian, hubungan antara polimorfisme gen ACE dengan kejadian hipertensi tidak menunjukkan signifikansi statistik. Perbedaan hasil ini mengindikasikan adanya pengaruh faktor etnis, lingkungan, ukuran sampel, serta perbedaan metodologi penelitian terhadap konsistensi temuan hubungan genetik dengan hipertensi.

Secara keseluruhan, hasil kajian ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen ACE, khususnya varian I/D, memiliki peran penting dalam patofisiologi hipertensi melalui modulasi sistem renin–angiotensin–aldosteron dan jalur bradikinin. Meskipun hubungan tersebut tidak selalu konsisten pada seluruh populasi, bukti ilmiah yang ada mendukung kontribusi faktor genetik dalam menentukan kerentanan individu terhadap hipertensi. Temuan ini menegaskan pentingnya pendekatan berbasis genetik dalam memahami variasi respons biologis dan risiko hipertensi pada populasi yang beragam.

PEMBAHASAN

Hipertensi sebagai Masalah Kesehatan Global dan Nasional

Hipertensi merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang bersifat kronis, progresif, dan multifaktorial, dengan kontribusi besar terhadap beban penyakit kardiovaskular dunia. Konsistensi definisi dan klasifikasi hipertensi antara konsensus PERHI, *American Heart Association* (AHA), dan *European Society of Cardiology* (ESC) menegaskan bahwa hipertensi telah diakui secara universal sebagai kondisi patologis dengan ambang tekanan darah yang terukur secara objektif dan memiliki implikasi klinis yang luas (Lukito et al., 2021; Mancia et al., 2018). Meskipun terdapat variasi minor dalam kategori tekanan darah optimal dan derajat hipertensi, perbedaan tersebut lebih mencerminkan adaptasi klinis terhadap karakteristik populasi dan strategi pencegahan risiko, bukan perbedaan konseptual terhadap esensi penyakit. Keseragaman ini memperkuat urgensi deteksi dini, stratifikasi risiko, serta pengendalian tekanan darah secara berkelanjutan sebagai strategi utama pencegahan komplikasi kardiovaskular.

Dari perspektif epidemiologi, hipertensi menunjukkan pola peningkatan prevalensi yang konsisten seiring bertambahnya usia, perubahan pola hidup, dan meningkatnya prevalensi obesitas serta gaya hidup sedenter (Mancia et al., 2018). Secara global, prevalensi hipertensi pada populasi dewasa mencapai 30–45% dan diperkirakan terus meningkat sejalan dengan transisi demografi dan epidemiologi, dengan proyeksi mencapai hampir 1,5 miliar penderita pada tahun 2025. Fakta bahwa hipertensi ditemukan secara merata di negara berpenghasilan rendah, menengah, maupun tinggi menunjukkan bahwa penyakit ini tidak semata-mata dipengaruhi oleh faktor ekonomi, melainkan merupakan konsekuensi interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Kondisi ini menempatkan hipertensi sebagai tantangan kesehatan global lintas batas yang memerlukan pendekatan lintas sektor dan berbasis populasi.

Situasi serupa juga tercermin di Indonesia, di mana hipertensi menjadi salah satu masalah kesehatan utama berdasarkan data Riskesdas 2018. Prevalensi hipertensi yang lebih tinggi pada kelompok usia lanjut (>75 tahun) serta dominansi pada perempuan mengindikasikan adanya pengaruh faktor biologis, hormonal, serta akumulasi paparan risiko sepanjang hidup (Indonesia, 2018). Selain itu, rendahnya kesadaran dan deteksi dini

hipertensi di masyarakat menyebabkan banyak kasus terdiagnosis pada tahap lanjut atau setelah munculnya *hypertension mediated organ damage* (HMOD). Kondisi ini memperberat beban sistem kesehatan nasional dan menegaskan bahwa hipertensi di Indonesia bukan hanya isu klinis individual, tetapi juga masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan penguatan upaya promotif, preventif, dan skrining populasi.

Lebih jauh, pemahaman hipertensi sebagai penyakit multifaktorial menempatkan faktor genetik sebagai komponen penting yang menjelaskan variasi kerentanan individu terhadap peningkatan tekanan darah. Sejumlah individu menunjukkan sensitivitas garam yang tinggi serta respons tekanan darah yang berbeda terhadap faktor lingkungan yang sama, mengindikasikan peran determinan genetik dalam patogenesis hipertensi (Arshad & Jamal, 2022). Dalam konteks ini, sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAA), khususnya peran *angiotensin converting enzyme* (ACE), menjadi jalur biologis sentral yang menjembatani faktor genetik dan mekanisme patofisiologis hipertensi. Oleh karena itu, hipertensi tidak dapat dipandang semata sebagai akibat gaya hidup tidak sehat, melainkan sebagai hasil interaksi dinamis antara predisposisi genetik dan paparan lingkungan yang berkelanjutan.

Dengan demikian, hipertensi sebagai masalah kesehatan global dan nasional harus dipahami secara komprehensif, tidak hanya melalui pendekatan epidemiologis dan klinis, tetapi juga melalui eksplorasi aspek molekuler dan genetik. Integrasi pemahaman mengenai polimorfisme gen ACE dalam konteks hipertensi menjadi penting untuk menjelaskan heterogenitas klinis, respons terapi, serta risiko komplikasi pada pasien hipertensi. Pendekatan ini diharapkan dapat mendukung pengembangan strategi pencegahan dan tatalaksana hipertensi yang lebih personal, efektif, dan berbasis bukti ilmiah.

Peran Faktor Genetik dan Lingkungan dalam Patogenesis Hipertensi

Hipertensi esensial merupakan bentuk hipertensi yang paling dominan secara epidemiologis dan ditandai oleh etiologi multifaktorial yang kompleks, melibatkan interaksi dinamis antara faktor genetik dan lingkungan (Mancia et al., 2018). Kondisi ini tidak disebabkan oleh satu faktor tunggal, melainkan merupakan hasil akumulasi berbagai determinan biologis dan perilaku yang bekerja secara simultan dalam jangka panjang. Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa sekitar 50–60% penderita hipertensi memiliki sensitivitas tinggi terhadap asupan garam, yang mencerminkan adanya predisposisi genetik dalam mekanisme regulasi tekanan darah, khususnya pada sistem pengaturan natrium dan volume cairan tubuh (Arshad & Jamal, 2022). Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa faktor genetik berperan sebagai *baseline susceptibility*, sementara faktor lingkungan berfungsi sebagai pemicu utama manifestasi klinis hipertensi.

Faktor lingkungan seperti usia lanjut, jenis kelamin, obesitas, merokok, konsumsi alkohol, serta gaya hidup sedenter berkontribusi signifikan dalam mempercepat ekspresi faktor genetik tersebut (Mancia et al., 2018). Peningkatan usia berkaitan dengan penurunan elastisitas vaskular dan perubahan fungsi ginjal, sedangkan obesitas dan inaktivitas fisik berperan dalam meningkatkan resistensi insulin dan aktivitas saraf simpatis. Kondisi ini menciptakan lingkungan internal yang mendukung terjadinya peningkatan tekanan darah secara persisten. Dengan demikian, faktor lingkungan tidak berdiri sendiri, melainkan berinteraksi dengan kerentanan genetik individu, menghasilkan variasi respons tekanan darah yang luas antarindividu meskipun terpapar faktor risiko yang serupa.

Secara patofisiologis, hipertensi berkembang melalui gangguan homeostasis natrium ginjal, peningkatan aktivitas saraf simpatis, serta disfungsi endotel dan otot polos vaskular (Bakris & Sorrentino, 2018; Drago et al., 2016). Defek pada mekanisme tekanan natriuresis ginjal menyebabkan retensi natrium dan cairan, yang selanjutnya meningkatkan volume intravaskular dan curah jantung. Pada saat yang sama, peningkatan aktivitas saraf simpatis memicu vasokonstriksi perifer dan stimulasi sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAA), yang berujung pada peningkatan resistensi perifer total. Mekanisme-mekanisme ini saling memperkuat dan membentuk lingkaran patologis yang mempertahankan tekanan darah tinggi dalam jangka panjang.

Obesitas berperan sebagai faktor lingkungan yang sangat kuat dalam memperburuk patogenesis hipertensi, terutama melalui mekanisme neurohormonal dan hemodinamik. Penelitian Hall et al. menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko hipertensi melalui peningkatan aktivitas saraf simpatis yang dimediasi oleh hormon leptin, serta gangguan natriuresis akibat kompresi ginjal oleh lemak viseral dan retroperitoneal (Hall et al., 2015; Yannoutsos et al., 2014). Kompresi tersebut meningkatkan tekanan intrarenal dan menghambat ekskresi natrium, sehingga memperkuat retensi cairan dan meningkatkan tekanan darah. Selain itu, peningkatan massa jaringan adiposa meningkatkan kebutuhan perfusi jaringan, yang menyebabkan peningkatan curah jantung dan memperberat beban kerja kardiovaskular.

Kombinasi antara predisposisi genetik dan paparan faktor lingkungan yang berkelanjutan akhirnya menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pembuluh darah. Perubahan ini meliputi peningkatan kekakuan arteri, disfungsi mikrovaskular, serta *vascular remodeling* yang ditandai oleh penebalan dinding dan penyempitan lumen arteriol (Yannoutsos et al., 2014). Perubahan tersebut tidak hanya mempertahankan kondisi hipertensi, tetapi juga meningkatkan risiko terjadinya *hypertension mediated organ damage* (HMOD) pada jantung, ginjal, otak, dan pembuluh darah perifer. Oleh karena itu, hipertensi esensial harus dipahami sebagai penyakit sistemik progresif yang berakar pada interaksi erat antara faktor genetik dan lingkungan.

Dalam konteks ini, sistem renin–angiotensin–aldosteron, khususnya peran *angiotensin converting enzyme* (ACE), menjadi jalur biologis kunci yang menjembatani faktor genetik dan patogenesis hipertensi. Variasi genetik pada gen ACE berpotensi memodulasi respons fisiologis terhadap faktor lingkungan seperti asupan garam dan obesitas, sehingga memengaruhi kerentanan individu terhadap hipertensi. Pemahaman mengenai interaksi gen lingkungan ini menjadi landasan penting bagi pendekatan pencegahan dan tatalaksana hipertensi yang lebih presisi dan berbasis karakteristik individu.

Tatalaksana

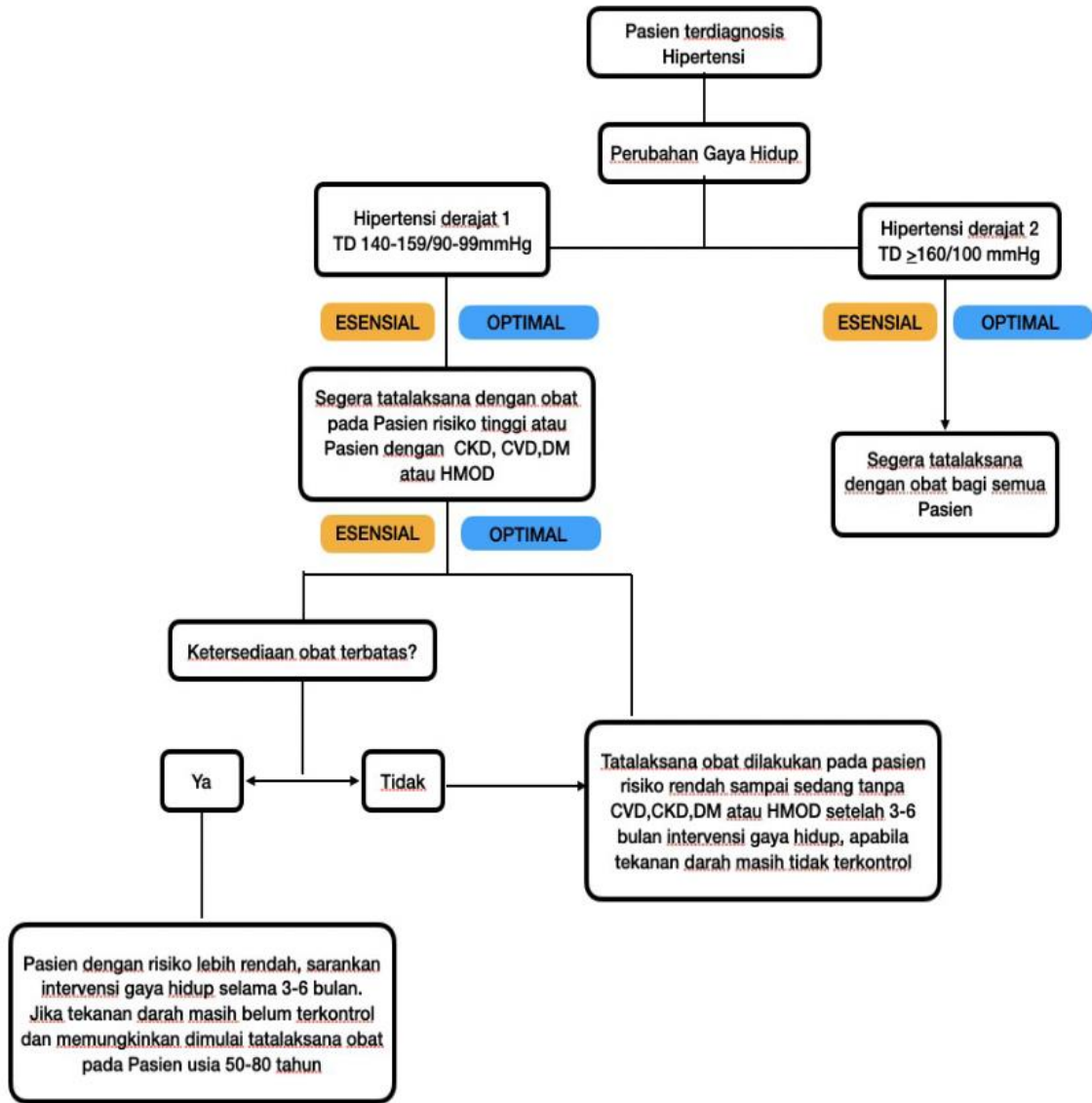
Tatalaksana hipertensi meliputi intervensi pola hidup dan terapi farmakologis untuk mengendalikan tekanan darah (Lukito et al., 2021).

a. Intervensi pola hidup

Pola hidup sehat dapat mencegah ataupun memperlambat awitan hipertensi dan dapat mengurangi risiko kardiovaskular. Pola hidup sehat juga dapat memperlambat ataupun mencegah kebutuhan terapi obat pada hipertensi derajat 1, namun sebaiknya tidak menunda inisiasi terapi obat pada pasien dengan HMOD atau risiko tinggi kardiovaskular. Pola hidup sehat telah terbukti menurunkan tekanan darah yaitu pembatasan konsumsi garam dan alkohol, peningkatan konsumsi sayuran dan buah, penurunan berat badan dan menjaga berat badan ideal, aktivitas fisik teratur, serta menghindari rokok. Rekomendasi penggunaan natrium (Na) sebaiknya tidak lebih dari 2 gram/hari (setara dengan 5-6 gram NaCl perhari atau 1 sendok teh garam dapur). Pasien hipertensi disarankan untuk konsumsi makanan seimbang yang mengandung sayuran, kacang-kacangan, buah-buahan segar, produk susu rendah lemak, gandum, ikan, dan asam lemak tak jenuh (terutama minyak zaitun), serta membatasi asupan daging merah dan asam lemak jenuh. Target berat badan ideal pada pasien hipertensi adalah indeks massa tubuh 18,5 – 22,9 kg/ m² dengan lingkar pinggang <90 cm pada laki-laki dan <80 cm pada perempuan. Pasien hipertensi disarankan untuk berolahraga setidaknya 30 menit latihan aerobik dinamik berintensitas sedang (seperti: berjalan, jogging, bersepeda, atau berenang) 5-7 hari per minggu. Pasien hipertensi yang merokok harus diedukasi untuk berhenti merokok.

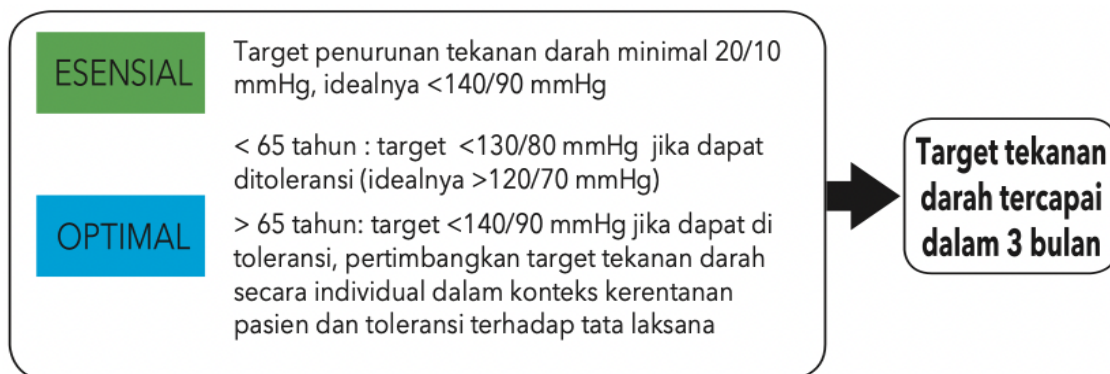
b. Terapi farmakologis

Penatalaksanaan medikamentosa pada penderita hipertensi merupakan upaya untuk menurunkan tekanan darah secara efektif dan efisien. Meskipun demikian pemberian obat antihipertensi bukan selalu merupakan langkah pertama dalam penatalaksanaan hipertensi.



Gambar 1. Alur panduan inisiasi terapi obat sesuai dengan klasifikasi hipertensi (Lukito et al., 2021)

Salah satu pertimbangan untuk memulai terapi medikamentosa adalah nilai atau ambang tekanan darah. Pada Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi PERHI tahun 2019, disepakati bahwa target tekanan darah adalah <140/90 mmHg, tidak tergantung kepada jumlah penyakit penyerta dan nilai risiko kardiovaskularnya.



Gambar 2. Target tekanan darah dalam 3 bulan (1)

Lima golongan obat antihipertensi utama yang rutin direkomendasikan yaitu: ACEi (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*), ARB (*angiotensin receptor blocker*), beta bloker, CCB (*calcium channel blocker*), dan diuretik.

Angiotensin Converting Enzyme dan Regulasi Tekanan Darah

Angiotensin converting enzyme (ACE) merupakan komponen sentral dalam pengaturan tekanan darah karena posisinya yang strategis pada dua jalur utama regulasi vaskular, yaitu sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAA) dan jalur bradikinin (Barghash et al., 2020; Santos et al., 2012). Peran ganda ini menjadikan ACE sebagai penentu keseimbangan antara mekanisme vasokonstriksi dan vasodilatasi dalam sistem kardiovaskular. Pada jalur RAA, ACE mengkatalisis konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu peptida bioaktif yang memiliki efek vasokonstriktor poten serta merangsang sekresi aldosteron dari korteks adrenal (Tortora & Derrickson, 2017). Peningkatan aldosteron selanjutnya menyebabkan retensi natrium dan air di ginjal, peningkatan volume intravaskular, serta kenaikan tekanan darah sistemik. Oleh karena itu, aktivitas ACE secara langsung berkontribusi terhadap peningkatan resistensi perifer total dan beban hemodinamik jangka panjang.

Selain berperan dalam pembentukan angiotensin II, ACE juga berfungsi sebagai regulator negatif jalur bradikinin melalui mekanisme degradasi mediator vasodilatasi tersebut. Bradikinin diketahui berperan dalam induksi vasodilatasi melalui pelepasan *nitric oxide* (NO) dan prostasiklin dari endotel vaskular, sehingga berkontribusi terhadap penurunan tekanan darah dan peningkatan perfusi jaringan (Zuraw, 2001). Aktivitas ACE yang tinggi akan mempercepat degradasi bradikinin menjadi peptida inaktif, sehingga menurunkan efek protektif vasodilatasi dan memperkuat dominasi mekanisme vasokonstriktor. Dengan demikian, keseimbangan fungsional antara pembentukan angiotensin II dan degradasi bradikinin oleh ACE menjadi faktor kunci dalam stabilitas tekanan darah sistemik.

Kompleksitas peran ACE dalam regulasi tekanan darah semakin diperkuat oleh karakteristik struktural dan ekspresinya yang khas. ACE somatik memiliki dua domain katalitik aktif, yaitu domain N dan domain C, yang masing-masing memiliki afinitas substrat dan karakteristik kinetik yang berbeda (Hubert et al., 1991; Riordan, 2003). Domain C terutama berperan dalam konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sedangkan domain N memiliki peran lebih luas dalam metabolisme berbagai peptida vasoaktif. Perbedaan fungsi antar domain ini menunjukkan bahwa variasi struktural atau perubahan ekspresi ACE dapat menghasilkan variasi respons fisiologis terhadap stimulus yang sama, termasuk perubahan tekanan darah akibat asupan garam, aktivitas saraf simpatis, atau kondisi hipoksia.

Variasi genetik pada gen ACE berpotensi memodulasi tingkat ekspresi dan aktivitas enzim, sehingga memengaruhi dominasi jalur RAA maupun jalur bradikinin. Polimorfisme gen ACE, khususnya yang memengaruhi jumlah atau stabilitas protein ACE, dapat menyebabkan peningkatan produksi angiotensin II dan penurunan kadar bradikinin secara bersamaan. Kondisi ini menciptakan lingkungan vaskular yang cenderung vasokonstriktif, meningkatkan retensi cairan, serta mempercepat terjadinya hipertensi esensial. Temuan ini sejalan dengan bukti bahwa kadar ACE plasma bersifat relatif stabil pada individu yang sama namun sangat bervariasi antarindividu, yang mengindikasikan adanya kontrol genetik jangka panjang terhadap aktivitas ACE (Sayed-Tabatabaei et al., 2006).

Dalam patofisiologi hipertensi, peran ACE tidak hanya terbatas pada peningkatan tekanan darah akut, tetapi juga berkontribusi terhadap perubahan struktural pembuluh darah jangka panjang. Peningkatan kadar angiotensin II berhubungan dengan proliferasi otot polos vaskular, peningkatan stres oksidatif, disfungsi endotel, dan *vascular remodeling*, yang semuanya memperkuat peningkatan resistensi perifer dan mempertahankan hipertensi kronis (Bakris & Sorrentino, 2018; Drago et al., 2016). Dengan demikian, ACE berperan tidak hanya sebagai mediator hemodinamik, tetapi juga sebagai regulator penting dalam proses progresif yang mengarah pada *hypertension mediated organ damage* (HMOD).

Berdasarkan uraian tersebut, ACE dapat dipandang sebagai titik temu utama antara faktor genetik dan mekanisme patofisiologis hipertensi. Variasi aktivitas ACE akibat polimorfisme genetik berpotensi menjelaskan perbedaan kerentanan individu terhadap hipertensi, variasi respons terhadap faktor lingkungan seperti diet tinggi garam dan obesitas, serta perbedaan respons terhadap terapi farmakologis, khususnya ACE inhibitor.

Polimorfisme Gen *Angiotensin Converting Enzyme* dan Hubungannya dengan Hipertensi

Polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE), khususnya polimorfisme insersi/delesi (I/D) pada sekuens Alu 287 bp di intron 16, merupakan salah satu variasi genetik yang paling konsisten dikaji dalam kaitannya dengan hipertensi esensial (Karki et al., 2015). Polimorfisme ini memiliki implikasi fungsional yang nyata karena menyumbang hampir setengah variasi kadar ACE plasma antarindividu, dengan genotipe DD menunjukkan aktivitas ACE yang lebih tinggi dibandingkan genotipe ID maupun II (Sabir et al., 2019). Peningkatan aktivitas ACE tersebut berkonsekuensi langsung terhadap meningkatnya produksi angiotensin II dan degradasi bradikinin, sehingga menciptakan dominasi mekanisme vasokonstriksi, retensi natrium, dan peningkatan volume intravaskular yang secara fisiologis mendukung terjadinya hipertensi. Dengan demikian, polimorfisme I/D ACE tidak hanya bersifat marker genetik, tetapi berperan sebagai determinan biologis yang memodulasi jalur patofisiologi utama hipertensi.

Keterkaitan polimorfisme gen ACE dengan hipertensi menjadi semakin relevan jika dikaitkan dengan konsep etiologi multifaktorial hipertensi sebagaimana diuraikan dalam BAB 2. Hipertensi esensial berkembang melalui interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan, terutama pada individu dengan sensitivitas garam yang tinggi (Arshad & Jamal, 2022). Pada kelompok ini, peningkatan aktivitas ACE akibat keberadaan alel D berpotensi memperkuat respons tekanan darah terhadap asupan natrium berlebih melalui aktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAA) dan gangguan tekanan natriuresis ginjal. Kondisi tersebut selaras dengan mekanisme patofisiologis hipertensi yang melibatkan defek homeostasis natrium ginjal, peningkatan resistensi perifer, serta aktivasi neurohormonal kronis (Bakris & Sorrentino, 2018; Drago et al., 2016; Rahimi, 2012; Wang et al., 2014). Oleh karena itu, polimorfisme gen ACE dapat dipandang sebagai *genetic amplifier* yang memperbesar dampak faktor risiko lingkungan terhadap tekanan darah.

Bukti epidemiologis dari berbagai studi lintas populasi menunjukkan bahwa alel D gen ACE secara konsisten berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi esensial. Studi pada populasi Afrika, Asia, dan Kaukasia melaporkan bahwa individu dengan alel D, khususnya genotipe DD, memiliki risiko hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan pembawa alel I (Liu et al., 2021; Mengesha et al., 2019). Meta-analisis pada populasi Afrika Sub-Sahara menunjukkan bahwa genotipe DD meningkatkan risiko hipertensi esensial hingga lebih dari dua kali lipat dibandingkan genotipe II, menegaskan peran alel D sebagai faktor kerentanan genetik yang kuat (Mengesha et al., 2019). Temuan serupa pada populasi India dan Cina memperlihatkan bahwa frekuensi alel D lebih tinggi pada kelompok hipertensi dibandingkan kontrol normotensif, serta berkorelasi signifikan pada berbagai model genetik (Krishnan et al., 2016; Wang et al., 2014). Konsistensi temuan ini memperkuat hipotesis bahwa polimorfisme I/D ACE memiliki relevansi biologis lintas etnis, meskipun besar efeknya dapat bervariasi.

Namun demikian, hasil penelitian di Indonesia menunjukkan dinamika yang berbeda. Studi lokal melaporkan bahwa alel I lebih dominan dibandingkan alel D pada pasien hipertensi dan stroke iskemik, serta tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara polimorfisme gen ACE dan kejadian hipertensi (Chandra et al., 2020). Perbedaan ini mengindikasikan bahwa pengaruh polimorfisme gen ACE tidak bersifat universal, melainkan dimodulasi oleh faktor etnis, latar belakang genetik populasi, serta paparan lingkungan yang khas, seperti pola diet, asupan garam, tingkat obesitas, dan faktor sosioekonomi. Selain itu,

kemungkinan adanya *gene-gene interaction* dengan polimorfisme lain dalam sistem RAA atau jalur regulasi tekanan darah turut memengaruhi ekspresi fenotip hipertensi pada populasi tertentu.

Dari perspektif patofisiologi, peran polimorfisme gen ACE menjadi semakin bermakna ketika dikaitkan dengan perubahan struktural dan fungsional pembuluh darah pada hipertensi kronis. Peningkatan kadar angiotensin II akibat aktivitas ACE yang tinggi berkontribusi terhadap proliferasi otot polos vaskular, stres oksidatif, disfungsi endotel, dan *vascular remodeling*, yang pada akhirnya meningkatkan kekakuan arteri dan mempertahankan tekanan darah tinggi (Drago et al., 2016; Yannoutsos et al., 2014). Mekanisme ini menjelaskan mengapa individu dengan genotipe DD tidak hanya berisiko mengalami hipertensi, tetapi juga berpotensi mengalami komplikasi kardiovaskular dan *hypertension mediated organ damage* (HMOD) yang lebih berat. Selain itu, polimorfisme ACE juga dilaporkan memengaruhi respons terhadap terapi ACE inhibitor, sehingga memiliki implikasi klinis dalam pemilihan dan efektivitas terapi antihipertensi (Pathak & Bordoni, 2023).

Secara keseluruhan, polimorfisme gen ACE, terutama polimorfisme I/D pada sekuens Alu 287 bp intron 16, berperan penting dalam modulasi risiko hipertensi melalui pengaruhnya terhadap aktivitas ACE dan keseimbangan jalur RAA serta bradikinin (Barghash et al., 2020). Meskipun bukti internasional mendukung keterkaitan alel D dengan peningkatan risiko hipertensi, variasi hasil antar populasi, termasuk di Indonesia, menegaskan bahwa hipertensi merupakan penyakit kompleks yang dipengaruhi oleh interaksi genetik dan lingkungan. Oleh karena itu, kajian polimorfisme gen ACE perlu dipahami dalam konteks populasi spesifik dan dijadikan dasar untuk pengembangan pendekatan pencegahan serta tatalaksana hipertensi yang lebih presisi dan berbasis karakteristik individu.

Implikasi Klinis dan Sintesis

Secara keseluruhan, hipertensi dapat dipahami sebagai penyakit multifaktorial yang berkembang melalui interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan proses biologis jangka panjang, sebagaimana diuraikan dalam BAB 2 mengenai definisi, epidemiologi, etiologi, dan patofisiologi hipertensi (Lukito et al., 2021; Yannoutsos et al., 2014). Faktor genetik, khususnya polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE), memiliki kontribusi penting dalam regulasi tekanan darah melalui pengaruhnya terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) dan jalur bradikinin (Sayed-Tabatabaei et al., 2006). Polimorfisme ACE I/D memengaruhi aktivitas enzim ACE, yang selanjutnya menentukan keseimbangan antara mekanisme vasokonstriksi, retensi natrium, dan degradasi mediator vasodilatasi, sehingga berperan dalam pembentukan fenotipe hipertensi pada individu tertentu. Mekanisme ini menjelaskan mengapa individu dengan faktor risiko lingkungan yang serupa dapat menunjukkan respons tekanan darah yang berbeda secara klinis.

Dari sudut pandang klinis, temuan mengenai polimorfisme gen ACE memberikan pemahaman yang lebih dalam terhadap heterogenitas manifestasi hipertensi, baik dalam hal derajat keparahan, usia onset, maupun respons terhadap terapi (Sabir et al., 2019; Sayed-Tabatabaei et al., 2006). Individu dengan alel D, yang dikaitkan dengan aktivitas ACE yang lebih tinggi, berpotensi mengalami hipertensi yang lebih sensitif terhadap asupan garam dan memiliki kecenderungan aktivasi sistem RAA yang lebih dominan. Kondisi ini selaras dengan konsep sensitivitas garam yang dilaporkan pada sekitar 50–60% pasien hipertensi esensial (Arshad & Jamal, 2022). Secara klinis, hal ini memperkuat pentingnya intervensi pola hidup, khususnya pembatasan asupan natrium, sebagai bagian integral dari tatalaksana hipertensi, terutama pada kelompok pasien dengan kerentanan genetik tertentu.

Implikasi lain yang tidak kalah penting adalah potensi pengaruh polimorfisme gen ACE terhadap efektivitas terapi farmakologis, khususnya ACE inhibitor. Bukti menunjukkan bahwa variasi genetik ACE dapat memodulasi respons terapeutik, sehingga sebagian pasien menunjukkan penurunan tekanan darah yang optimal, sementara pasien lain memberikan

respons yang lebih terbatas (Mengesha et al., 2019). Temuan ini menempatkan polimorfisme gen ACE sebagai kandidat biomarker dalam pengembangan pendekatan *personalized medicine* pada hipertensi, di mana pemilihan terapi dapat disesuaikan dengan profil genetik pasien untuk mencapai pengendalian tekanan darah yang lebih efektif dan menurunkan risiko *hypertension mediated organ damage* (HMOD).

Namun demikian, variasi hasil penelitian antar populasi, termasuk temuan di Indonesia yang menunjukkan dominasi alel I dan tidak adanya hubungan bermakna secara statistik antara polimorfisme ACE dan kejadian hipertensi, menegaskan bahwa hipertensi tidak dapat dijelaskan oleh satu faktor genetik tunggal (Chandra et al., 2020). Faktor etnis, latar belakang genetik populasi, pola diet, gaya hidup, serta kemungkinan interaksi dengan gen lain yang terlibat dalam regulasi tekanan darah turut memengaruhi ekspresi fenotipe hipertensi. Hal ini menguatkan pandangan bahwa polimorfisme gen ACE berperan sebagai faktor predisposisi yang bekerja bersama faktor lingkungan dan biologis lainnya, bukan sebagai determinan tunggal penyakit.

Dengan demikian, sintesis dari keseluruhan pembahasan ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen ACE memiliki relevansi biologis dan klinis dalam patogenesis hipertensi melalui modulasi jalur RAA dan bradikinin (Sayed-Tabatabaei et al., 2006). Pemahaman integratif antara aspek klinis, patofisiologis, dan genetik menjadi landasan penting dalam pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan tatalaksana hipertensi yang lebih komprehensif dan berbasis bukti. Ke depan, pendekatan yang menggabungkan penilaian faktor risiko konvensional dengan karakteristik genetik diharapkan dapat meningkatkan efektivitas pengendalian hipertensi serta menurunkan beban komplikasi kardiovaskular jangka panjang.

KESIMPULAN DAN SARAN

Sebagian besar kasus hipertensi bersifat idiopatik, dengan patogenesis yang dipengaruhi secara kompleks oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Salah satu determinan genetik yang berperan penting adalah *angiotensin converting enzyme* (ACE), yang memiliki fungsi sentral dalam regulasi tekanan darah melalui sistem renin–angiotensin–aldosteron dan jalur bradikinin. Variasi genetik berupa polimorfisme insersi/delesi (I/D) pada gen ACE, khususnya pada sekuen Alu 287 bp di intron 16, telah banyak dilaporkan berasosiasi dengan kerentanan terhadap hipertensi pada berbagai populasi. Namun, implikasi temuan genetik tersebut tidak hanya relevan dalam ranah biologi molekuler, melainkan juga memiliki potensi strategis dalam penguatan sistem kesehatan masyarakat.

Pemahaman mengenai polimorfisme gen ACE dapat dimanfaatkan sebagai dasar pengembangan pendekatan pencegahan hipertensi yang lebih presisi. Dalam konteks kebijakan kesehatan, temuan ini membuka peluang integrasi profil risiko genetik ke dalam sistem deteksi dini hipertensi di fasilitas kesehatan primer, seperti Puskesmas, terutama pada kelompok populasi dengan faktor risiko tinggi. Integrasi tersebut tidak dimaksudkan sebagai pengganti skrining konvensional, melainkan sebagai instrumen pelengkap untuk meningkatkan akurasi identifikasi individu berisiko sebelum manifestasi klinis terjadi. Dengan demikian, intervensi promotif dan preventif, termasuk edukasi gaya hidup sehat dan pengendalian faktor lingkungan, dapat dilakukan secara lebih terarah dan efisien. Pendekatan ini berpotensi mendukung upaya penurunan prevalensi hipertensi secara berkelanjutan serta mendorong transformasi layanan kesehatan menuju model pencegahan yang lebih adaptif dan berbasis bukti.

DAFTAR PUSTAKA

Arshad, M. I., & Jamal, S. F. (2022). Essential Hypertension. In *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>

- Bakris, G. L., & Sorrentino, M. J. (2018). *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (3 (ed.)).
- Barghash, A., Al-Gharabli, S. I., Jweihan, M., Tanbouz, M., AlBarahmieh, E., Hamad, E., & Tahtamouni, L. H. (2020). Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism in Jordanian Type-1 and Type-2 Diabetic Patients. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13(2).
- Chandra, V. A., Siregar, Y., & Arina, C. A. (2020). Correlation of ACE Gene Polymorphism and Hypertension in Stroke Ischemic Patients. *Sumatran Medical Journal*, 3, 41–47.
- Drago, J., Williams, G. H., & Lilly, L. S. (2016). Hypertension. In 6 (Ed.), *Pathophysiology of Heart Disease* (pp. 311–322).
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2015). Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation Research*, 116(6), 991–1006.
- Hubert, C., Houot, A. M., Corvol, P., & Soubrier, F. (1991). Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. Two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *Journal of Biological Chemistry*, 266, 15377–15383.
- Indonesia, K. K. R. (2018). *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Karki, R., Pandya, D., Elston, R. C., & Ferlini, C. (2015). Defining mutation and polymorphism in the era of personal genomics. *BMC Medical Genomics*, 8, 37.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Profil-Kesehatan-Indonesia-2019. Katalog Dalam Terbitan. Kementerian Kesehatan RI*, 1–486.
- Krishnan, R., Sekar, D., Karunanithy, S., & Subramanium, S. (2016). Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes & Diseases*, 3, 159–163.
- Li, C., Sun, D., Liu, J., Li, M., Zhang, B., & Liu, Y. (2019). A prediction model of essential hypertension based on genetic and environmental risk factors in northern Han Chinese. *International Journal of Medical Sciences*, 16(6), 793–799.
- Liu, M., Yi, J., & Tang, W. (2021). Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 22, 147032032199507.
- Lukito, A. A., Harmeiwaty, E., Situmorang, T. D., Hustrini, N. M., Kuncoro, A. S., Barack, R., & Yulianti, E. D. (2021). *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2021: Update Konsensus PERHI 2019*. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia.
- Mancia, G., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., & Coca, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*.
- Mengesha, H. G., Petrucka, P., Spence, C., & Tafesse, T. B. (2019). Effects of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on hypertension in Africa: A meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE*, 14, e0211054.
- Pathak, I., & Bordoni, B. (2023). Genetics, Chromosomes. In *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557784/>

- Rahimi, Z. (2012). ACE insertion/deletion (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy. *Journal of Nephropathology*, *1*, 143–151.
- Riordan, J. F. (2003). Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome Biology*.
- Sabir, J. S., Omri, A. E., Khan, I. A., Banaganapalli, B., Hajrah, N. H., & Zrelli, H. (2019). ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, *20*, 147032031987094.
- Santos, P. C. J. L., Krieger, J. E., & Pereira, A. C. (2012). Renin–Angiotensin System, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: Pharmacogenetic Implications. *Journal of Pharmacological Sciences*, *120*, 77–88.
- Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., van Duijn, C. M., & Witteman, J. C. M. (2006). ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, *98*, 1123–1133.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2017). *Principles of Anatomy & Physiology* (15 (ed.)). Wiley.
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., & Prabhakaran, D. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*.
- Wang, L., Zheng, B., Zhao, H., Du, P., & Sun, A. (2014). α -Adducin gene G614T polymorphisms in essential hypertension patients with high low density lipoprotein (LDL) levels. *Indian Journal of Medical Research*, *139*(2), 273–278.
- Yannoutsos, A., Levy, B. I., Safar, M. E., Slama, G., & Blacher, J. (2014). Pathophysiology of hypertension: interactions between macro- and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension*, *32*(2), 26–34.
- Zhang, X., Wang, Y., Zheng, Y., Yuan, J., Tong, J., & Xu, J. (2022). Effect of ACE, ACE2 and CYP11B2 gene polymorphisms and noise on essential hypertension among steelworkers in China: a case–control study. *BMC Medical Genomics*, *15*, 22.
- Zuraw, B. (2001). Bradykinin in protection against left ventricular hypertrophy. *The Lancet*, *358*, 1116–1118.