



*Original Article*

## Asosisasi Varian Genetik *Angiotensin I Converting Enzyme* terhadap Karakteristik Faktor Risiko Aterosklerosis pada Penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Dodik Tugasworo Pramukarso, Herlina Suryawati, Soetedjo, Jimmy Eko Budi Hartono, Trianggoro Budisulistyo, Arinta Puspita Wati, Aditya Kurnianto, Patria Adri Wibhawa

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

### Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898  
https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i3.565

**Diajukan:** 29 Juni 2021  
**Diterima:** 02 September 2021

**Afiliasi Penulis:**  
Departemen Neurologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /  
RSUP Dr. Kariadi

**Korespondensi Penulis:**  
Dodik Tugasworo Pramukarso  
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,  
Jawa Tengah 50244,  
Indonesia

**E-mail:**  
dodiktugasworo152314@gmail.com

**Latar belakang :** Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia. Terjadinya stroke iskemik ditengarai oleh faktor genetik, faktor lingkungan dan interaksi antar keduanya. Varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) berhubungan dengan berbagai karakteristik faktor risiko terhadap kejadian stroke iskemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan mencari korelasinya terhadap faktor risiko pada penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

**Metode :** Subyek penelitian adalah 72 penderita stroke iskemik yang berobat di klinik rawat jalan Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Januari – Desember 2013. Ekstraksi DNA subyek penelitian dilakukan di laboratorium *Center Of Biomedical Research* (CEBIOR) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada Januari – Maret 2020. Amplifikasi dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dilakukan dengan menggunakan *Eppendorf thermocycler*. Analisis data menggunakan *SPSS for Windows* versi 25.

**Hasil :** 72 sampel yang dianalisis didapatkan varian genetik ACE II 39 (54,2%) sampel, varian genetik ACE DI 30 (41,7%) sampel, dan varian genetik ACE DD 3 (4,2%) sampel. Sedangkan hubungan antara varian genetik ACE terhadap berbagai karakteristik faktor risiko stroke iskemik yaitu usia, jenis kelamin, *Body Mass Index*, riwayat merokok, kadar trigliserida, kadar HDL, kadar LDL, obesitas dan hipertensi tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $p>0,05$ ).

**Simpulan :** Terdapat tiga jenis varian genetik ACE, yaitu varian genetik ACE II, varian genetik ACE DI, dan varian genetik ACE DD. Di antara ketiga varian genetik tersebut, varian genetik ACE II merupakan varian terbanyak dan tidak terdapat hubungan yang signifikan terhadap berbagai karakteristik faktor risiko yang ditemukan pada penderita stroke iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

**Kata kunci :** ACE; *Angiotensin Converting Enzyme*; Stroke Iskemik

## The Association Between Variants of Angiotensin I Converting Enzyme Gene with Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Ischemic Stroke at Dr. Kariadi Semarang

### Abstract

**Background :** Stroke is the leading cause of death and disability in the world. The occurrence of ischemic stroke is indicated by genetic factors, environmental factors and the interaction between it. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) genetic variant is associated with various characteristics of risk factors for ischemic stroke. The objectives of this study was to identifying genetic variants of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) with the Polymerase Chain Reaction (PCR) method and to find it's correlation beetwen risk factor in patients with Ischemic Stroke at Dr. Kariadi Semarang.

**Methods :** The subjects of the study were 72 patients with ishcmic stroke who were treated at the polyclinic of the Neurology Department Dr. Kariadi Semarang in January – December 2013. DNA extraction of research subjects was carried out at the Laboratory of the Center of Biomedical Research, Faculty of Medicine, Diponegoro University from January to March 2020. Amplification using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method was carried out using an Eppendorf thermocycler. Data were analyzed with Statistical Product and Servise Solution (SPSS) for Windows Version 25.

**Results :** 72 samples analyzed obtained genetic variants of ACE II 39 (54.2%) samples, genetic variants of ACE DI 30 samples (41.7%), and genetic variants of ACE DD 3 (4.2%) samples. Meanwhile, there was no significant relationship ( $p>0,05$ ) between genetic variants of ACE and the characteristics of risk factors for ischemic stroke, namely age, gender, Body Mass Index, smoking history, triglyceride levels, HDL levels, LDL levels, obesity and hypertension.

**Conclusion :** There are three types of ACE genetic variants, including the ACE II genetic variant, the ACE DI genetic variant, and the ACE DD genetic variant. Among the three genetic variants, ACE II genetic variant is the most common variant and there is no significant relationship to the various risk factor characteristics found in ischemic stroke patients at Dr. Kariadi General Hospital Semarang.

**Keywords :** ACE; Angiotensin Converting Enzyme; ischemic stroke

### PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia.<sup>1,2</sup> Data tahun 2013 menunjukkan bahwa terdapat sekitar 25,7 juta kasus stroke di dunia, dimana kurang lebih 80% kasus stroke merupakan stroke iskemik. Stroke iskemik merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik yang kuat.<sup>2,3</sup> Stroke iskemik dipengaruhi oleh faktor genetik, faktor lingkungan dan interaksi keduanya.<sup>1</sup> Saat ini Indonesia merupakan negara dengan angka kejadian stroke tertinggi di Asia yang disebabkan oleh berbagai macam faktor risiko. Badan kesehatan dunia (WHO) melaporkan kontirbusi faktor risiko terbesar adalah hipertensi sebanyak 61,9% di seluruh dunia. Sistem renin-angiotensin (RAS) adalah mekanisme pensinyalan hormonal yang terlibat dalam aterosklerosis dan regulasi tekanan darah.<sup>3</sup> *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), merupakan enzim kunci dalam sistem RAS yang mengkatalisis konversi angiotensin I tidak aktif menjadi angiotensin II aktif, dimana memainkan peran penting dalam remodeling vaskular, aterosklerosis, dan stroke iskemik.<sup>4-6</sup> Dengan demikian, eksplorasi terhadap konsep penanganan pasien dengan hipertensi adalah esensial.

Rigat dan kawan-kawan melaporkan pertama kalinya pada tahun 1990 terdapat tiga varian genetik ACE yaitu delesi homozigot (DD) dan insersi (II), dan juga heterozigot (DI).<sup>7</sup> Terdapat banyak studi yang menyatakan terdapat hubungan signifikan antara

genetik ACE terhadap berbagai macam faktor risiko stroke seperti hipertensi dan aterosklerosis namun studi genetik ini di Indonesia masih jarang.<sup>8-11</sup> Menyikapi hal ini, sangat diperlukan adanya studi yang meneliti hubungan antara varian genetik ACE terhadap stroke iskemik dengan faktor faktor risiko terkait. Studi ini dilakukan untuk mengetahui asosiasi antara varian genetik ACE terhadap faktor faktor risiko stroke iskemik kemudian menyediakan prinsip teoritis dan juga masukan terhadap klinisi mengenai konsep genetika yang terhubung dengan faktor risiko stroke iskemik.

### Tujuan

Mengidentifikasi varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan mencari korelasinya terhadap faktor risiko pada penderita Stroke Iskemik di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

### METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik, dengan desain studi retrospektif. Sampel pada penelitian ini adalah materi *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) 72 subyek penelitian dari Dr. dr. Dodik Tugasworo, SpS(K) di klinik rawat jalan Bagian Neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang pada Bulan Januari – Desember 2013 dengan judul “Pengaruh Faktor Risiko terhadap Progresivitas Aterosklerosis Penderita Pasca Stroke Non Hemoragik”. Subyek penelitian

memiliki kriteria inklusi antara lain pasien stroke iskemik akut pertama kali, onset 48 jam yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan CT Scan kepala tanpa kontras dan bersedia untuk ikut dalam penelitian. Kriteria Eksklusi subyek penelitian ini antara lain pasien dengan stroke perdarahan, dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala non kontras, pasien dengan penyakit sistemik berat, antara lain : *Chronic Kidney Disease*, dibuktikan dengan pengukuran *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dan pemeriksaan ureum, kreatinin, penyakit hepar kronis, dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium fungsi hepar (seperti : SGOT, SGPT, Gamma GT, Alkali Fosfatase), keganasan, dibuktikan dengan anamnesis lengkap tentang riwayat keganasan pada pasien dan keluarga serta pemeriksaan fisik, *Congestive Heart Failure*, dibuktikan dengan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan elektrokardiografi, pasien stroke iskemik akut yang meninggal atau pulang sebelum hari onset ke-7, pasien stroke iskemik akut yang meninggal sebelum hari onset ke-14, pasien meninggal dunia, pasien mengundurkan diri. Adapun variabel-variabel faktor risiko yang dikumpulkan adalah usia, jenis kelamin, *Body Mass Index* (BMI), riwayat merokok, diabetes melitus, kadar trigliserida, kadar *high density lipoprotein* (HDL), kadar *low density lipoprotein* (LDL), status obesitas, status hipertensi dan varian genetik ACE. Rekrutmen subjek penelitian ini telah dilaksanakan sejak Januari 2012 sampai dengan Desember 2013. Pada tahap awal didapatkan 231 penderita stroke iskemik yang berobat di Poliklinik neurologi RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dapat dijadikan subjek penelitian. Pada periode kohort yang pertama dari 231 subjek didapatkan 155 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada perjalanan penelitian selama 12 bulan terdapat 83 subjek penelitian *loss of follow up* sehingga tersisa 72 subjek penelitian.

Analisis varian genetik *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dilakukan pada Januari - Maret 2020 di Laboratorium *Center of Biomedical Research* (CEBIOR). Amplifikasi dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dilakukan dengan menggunakan sepasang primer oligonukleotida sense 5' CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT 3' dan primer antisense 5' GATGGTGGCCATCACATTCGTCAGAT - 3', oleh Rigat dan kawan-kawan<sup>7</sup> dengan modifikasi. *Template DNA* sampel penelitian sebelumnya yang tersimpan di Lab CEBIOR FK UNDIP dilakukan amplifikasi dengan *Polymerase Chain Reaction* yang mengandung 2 µL *genomic DNA*, ditambah *go taq green* 10 µL kemudian ditambah air destilasi sebanyak 8 µL dalam volume final 20 uL. Amplifikasi dilakukan dengan denaturasi pada suhu 94°C dalam 1 menit, *annealing* (*attachement pada nukleotida primer*) pada suhu 58°C selama 1 menit, dan *extension* (elongasi DNA) pada suhu 72°C selama 2 menit dan di putar 30 kali lalu diikuti *final extension* pada suhu 72°C selama 2 menit. Hasil PCR ini dipisahkan dengan elektroforesis yang menggunakan gel

agarosa 2%, lalu divisualisasikan dengan sinar Ultraviolet dan didokumentasikan menggunakan *geldoc* (Biorad, USA). Untuk genetik normal (*wild type*) memiliki *genotype* (II) adalah produk PCR pada 490 bp. Subjek homozigot *genotype* DD pada 190 bp dan heterozigot *genotype* DI pada dan fragmen 190 dan 490 bp.

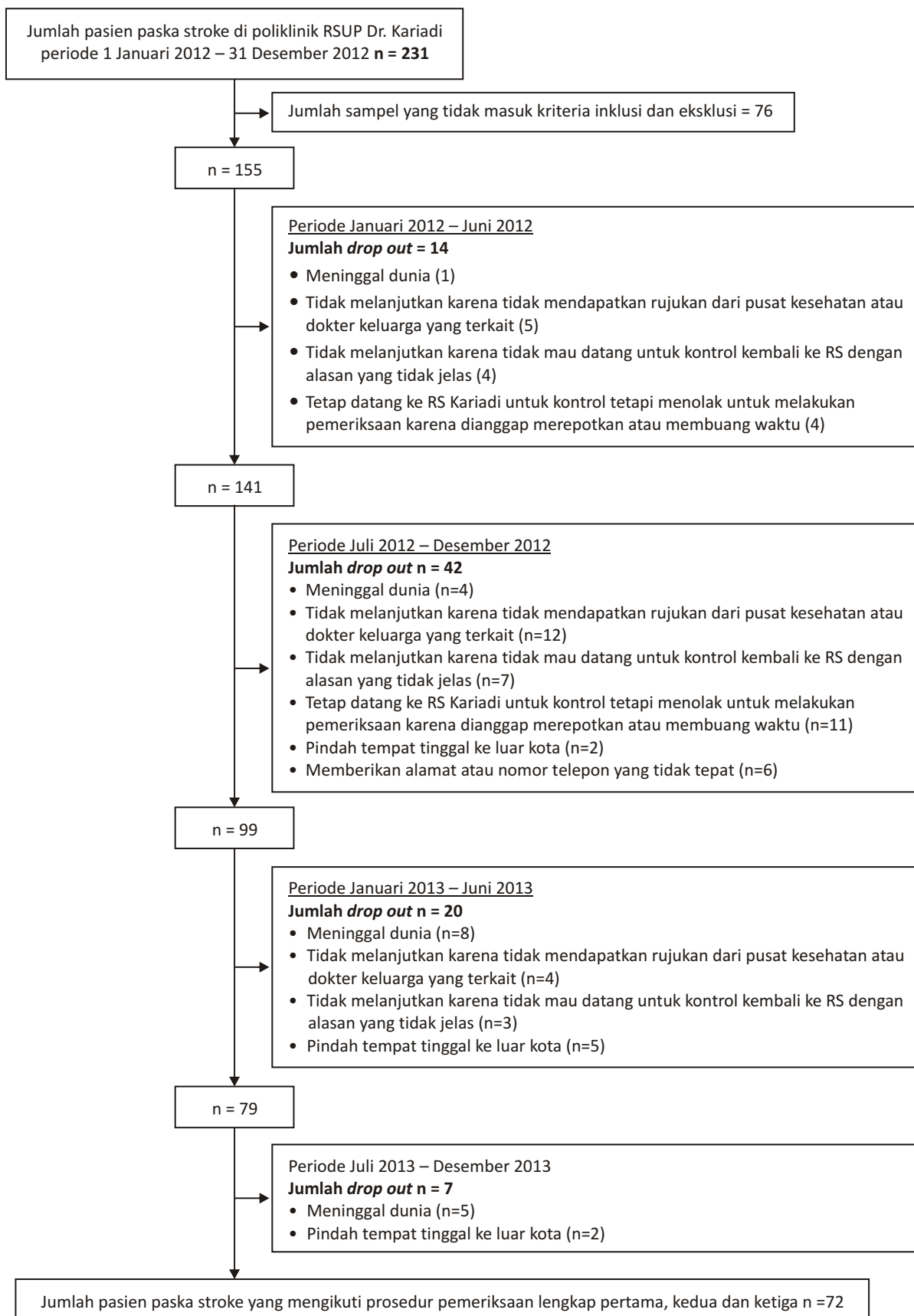
Sebelum dilakukan analisa data terlebih dahulu diperiksa kelengkapan datanya, diberi kode (*coding*), ditabulasi dan *entry* ke dalam komputer. Data diolah dengan program *SPSS for Windows* versi 25. Analisis data dilakukan tahapan statistik deskriptif yaitu untuk menentukan karakteristik dasar subyek penelitian. Hasil disajikan dalam bentuk tabel. Variabel dengan jenis data kategorik (nomial dan ordinal) dilakukan analisis univariat untuk mendapatkan proporsi dan persentase. Kemudian dilanjutkan dengan uji bivariat untuk mengetahui pengaruhnya. Data numerik akan ditampilkan dalam rerata  $\pm$ SD kemudian dilakukan uji ANOVA dilanjutkan dengan *independent t-test*. Apabila syarat parametrik tidak terpenuhi maka dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney*. Hasil analisis dinyatakan bermakna bila didapatkan  $p < 0,05$ . Pada penelitian sebelumnya sudah mendapat *ethical clearance* dari komite etik RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan nomor 377/EC/FK/RSDK/2012. Subek penelitian telah menandatangani lembar persetujuan.

## HASIL

Pada periode kohort yang pertama dari 231 subjek didapatkan 155 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada perjalanan penelitian selama 12 bulan terdapat 83 subjek penelitian *loss of follow up* sehingga tersisa 72 subjek penelitian, dimana *loss of follow up* subjek penelitian disebabkan karena meninggal dunia, tidak melanjutkan pemeriksaan, dan tidak mendapatkan rujukan serta pindah tempat tinggal (gambar 1). Karakteristik subjek penelitian didapatkan rerata usia subjek adalah  $61,64 \pm 7,99$  tahun, sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki (59,1%). Rerata BMI subjek penelitian adalah normal, yaitu  $22,27 \pm 2,13$  kg/m<sup>2</sup>. Varian gen ACE terbanyak yang ditemukan pada sampel adalah varian II sebanyak 54,2%. Faktor risiko yang paling banyak dijumpai pada subjek penelitian adalah riwayat merokok (43,1%) (tabel 1).

Sedangkan hubungan antara varian genetik ACE terhadap berbagai karakteristik faktor risiko stroke iskemik yaitu usia, jenis kelamin, *Body Mass Index*, riwayat merokok, kadar trigliserida, kadar HDL, kadar LDL, obesitas dan hipertensi tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $p > 0,05$ ) ditunjukkan dalam tabel 2.

Untuk genetik normal (*wild type*) memiliki *genotype* (II) adalah produk PCR pada 490 bp. Subjek homozigot *genotype* DD pada 190 bp dan heterozigot *genotype* DI pada dan fragmen 190 dan 490 bp. Pada



Gambar 1. Tahapan pengambilan subyek penelitian

TABEL 1  
Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel (n= 72)		F	%	Mean ± SD
Usia	1 – 60	30	41,7	61,64 ± 7,99
	>60	42	58,3	
Jenis Kelamin	Laki-Laki	43	59,7	
	Perempuan	29	40,3	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				22,27 ± 2,13
Riwayat Merokok	Merokok	31	43,1	
	Tidak Merokok	41	56,9	
Diabetes Melitus	Ya	12	16,7	
	Tidak	60	83,3	
Trigliserida	Tinggi	14	19,4	
	Rendah	58	80,6	
HDL	Tinggi	11	15,3	
	Rendah	61	84,7	
LDL	Tinggi	20	27,8	
	Rendah	52	72,2	
Hipertensi	Ya	37	51,4	
	Tidak	35	46,6	
Varian Genetik ACE	II	39	54,2	
	DI	30	41,7	
	DD	3	4,2	

gambar 2 menunjukkan hasil PCR genetik ACE pada subyek penelitian.

## PEMBAHASAN

*Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) adalah *monomeric bivalent dipeptidyl Zinc Metallopeptidase Ectoenzyme* dengan berat molekul 170 kDa yang memiliki dua sisi katalitik. Kepustakaan lain menyebutkan ACE adalah suatu karboksipeptidase dengan nomor EC 3.4.15.1 terkenal juga dengan nama petidil dipeptidase A atau kinase II yang mengkatalis konversi dikapeptida angiotensin I menjadi oktapeptida angiotensin II, yang banyak didapatkan pada sel-sel endotel.<sup>8</sup> ACE sudah lama dikenal sebagai bagian kunci pada sistem renin angiotensin yang penting pada pengaturan tekanan darah. Secara umum peran ACE dalam mengatur tekanan darah yang memicu terjadinya hipertensi, dapat terjadi melalui dua jalur. Sistem yang pertama yaitu dimana ACE membantu proses perubahan angiotensin

I menjadi angiotensin II yang berperan sebagai vasokonstriktor. Sedangkan jalur kedua adalah ACE pada sistem kinin - kalikrein mengkonversi bradikinin yang merupakan vasodilator menjadi peptida inaktif dengan memotong C terminal dipeptide phenyl-alanyl-arginine.

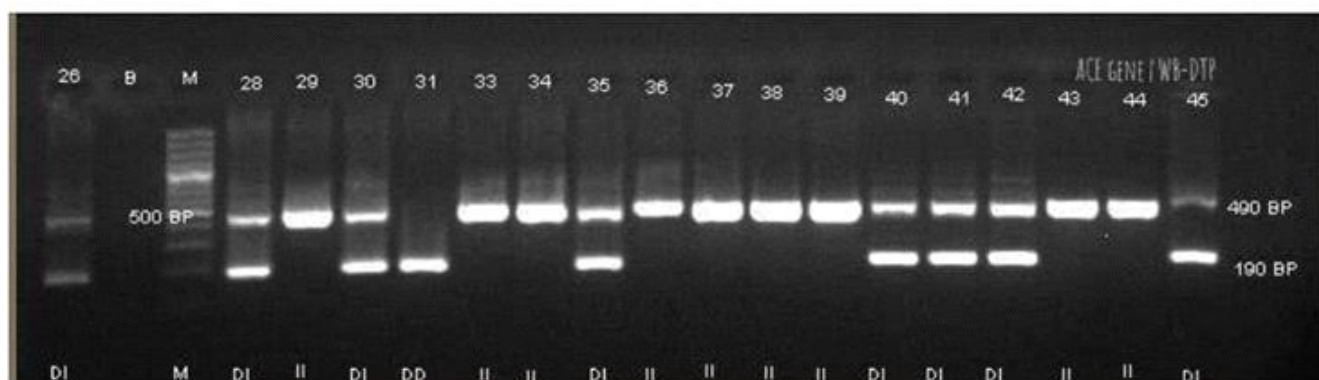
Moorothy dan kawan-kawan menunjukkan bahwa faktor genetik mungkin berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular.<sup>5</sup> ACE mengubah angiotensin menjadi oktapeptida aktif, yang disebut angiotensin II, yang merupakan komponen aktif utama dalam RAS dan telah dikenal sebagai faktor aterogenik. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa polimorfisme ACE I / D dapat menjadi faktor risiko untuk CAD, MI, dan kardiomiopati.<sup>9,10</sup>

Hubungan antara genotipe DD dan telah diteliti dalam beberapa penelitian. Telah ditemukan bahwa genotipe DD merupakan faktor risiko untuk perkembangan aterosklerosis pada arteri karotis pada populasi India di Cina, Australia, dan Asia. Selain itu, alel

TABEL 2  
**Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Varian Genetik Angiotensin Converting Enzyme (ACE)**

Variabel (n=72)	Varian gen ACE			p
	II	DI	DD	
Varian gen ACE (%)	54,2	41,7	4,2	
Usia (tahun)	63,15 ± 8,77	60,43 ± 6,68	54,00 ± 2,00	0,088 <sup>α</sup>
Jenis Kelamin, laki-laki (%)	40,3	18,1	1,4	0,021 <sup>γ</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,29 ± 2,35	22,22 ± 1,93	22,60 ± 1,51	0,096 <sup>α</sup>
Riwayat Merokok (%)	29,2	11,1	2,8	0,054 <sup>γ</sup>
Diabetes Melitus (%)	8,3	8,3	0,0	0,642 <sup>γ</sup>
Trigliserida, tinggi (%)	12,5%	5,6%	1,4%	0,493 <sup>γ</sup>
HDL, rendah (%)	48,6%	31,9%	4,2%	0,246 <sup>γ</sup>
LDL, tinggi (%)	13,9	11,1	2,8	0,306 <sup>γ</sup>
Obesitas (%)	9,7	4,2	0	0,496 <sup>γ</sup>
Hipertensi (%)	26,4	23,6	1,4	0,658 <sup>γ</sup>

<sup>α</sup>Uji One Way Anova, <sup>β</sup>Uji Kruskal Wallis, <sup>γ</sup>Uji Chi Square



**Gambar 2.** Analisis Varian Genetik Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

D memiliki peran dalam kejadian CAD dengan meningkatkan kadar ACE pada beberapa populasi.<sup>9-12</sup>

Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya tidak menemukan hubungan antara polimorfisme ACE I / D dengan kejadian CAD. Studi yang dilakukan Benion dan kawan - kawan menunjukkan bahwa polimorfisme ACE I / D tidak dapat berperan dalam terjadinya CAD pada populasi Kaukasia dan Eropa.<sup>13</sup>

Enzim ACE berperan penting dalam RAS dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II telah terbukti memiliki sifat aterogenik. Peningkatan aktivitas enzim ACE dapat berkontribusi pada peningkatan risiko penyakit dengan meningkatkan produksi angiotensin II. Oleh karena itu, tingkat aktivitas ACE yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor genetik, dapat dianggap sebagai risiko

penyakit. Banyak penelitian telah menunjukkan hubungan antara kadar serum ACE dan polimorfisme ACE I / D pada populasi yang berbeda.<sup>14-16</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Pena dan kawan-kawan, tekanan darah, riwayat merokok, diabetes melitus, dan kolesterol adalah faktor yang berpengaruh terhadap kejadian stoke iskemik.<sup>15</sup> Sesuai dengan hasil penelitian ini, faktor risiko terbanyak adalah hipertensi sebesar 51,4%. Pada penelitian ini hubungan antara varian gen ACE dengan riwayat hipertensi menggunakan Uji *Pearson Chi Square* tidak terbukti secara statistik ( $p > 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Pall dan kawan-kawan yang menyatakan bahwa varian gen ACE tidak berhubungan dengan kejadian hipertensi di Hungaria.<sup>17</sup> Studi oleh Zawilla dan kawan-kawan menyebutkan bahwa terdapat hubungan

antara varian gen ACE dengan kejadian hipertensi yang dipapar oleh suara bising.<sup>18</sup> Hasil dari penelitian tersebut menyebutkan bahwa varian gen DD memiliki risiko hipertensi akibat suara bising. ACE merupakan senyawa yang berperan terhadap konversi angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga berperan terhadap kendali tekanan darah sistemik. Penelitian yang dilakukan oleh Mekki dan kawan-kawan pada populasi Sudan menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara variasi gen ACE dengan kejadian diabetes melitus, trombotik, penyakit kardiovaskuler, dan merokok.<sup>19</sup> Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian ini didapatkan bahwa varian gen ACE tidak berhubungan secara statistik dengan usia, merokok, diabetes melitus, Dislipidemia dan obesitas ( $p > 0,05$ ). Penelitian ini memiliki keterbatasan antara lain tidak melihat pajanan obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien terhadap faktor risiko stroke, peneliti tidak melihat pola asupan makanan yang dikonsumsi subjek selama proses pengambilan data yang dapat mempengaruhi kadar LDL, maupun tingkat BMI subjek penelitian, dan kemungkinan kurangnya jumlah sampel penelitian.

## SIMPULAN

Terdapat tiga varian genetik ACE dalam penelitian ini, yaitu varian II, DI, dan DD. Varian gen ACE II merupakan varian genetik terbanyak. Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara karakteristik faktor risiko stroke iskemik terhadap varian genetik ACE.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zhong L-L, Ding L-S, He W, Tian X-Y, Cao H, Song Y-Q, et al. Systolic hypertension related single nucleotide polymorphism is associated with susceptibility of ischemic stroke. *European Rev for Med and Pharm Sci*. 2017; 21: 2901-6
2. Rasyid A, Hidayat R, Harris S, Kurniawan M, Mesiano T. Stroke iskemik. In Buku ajar neurologi. Tangerang: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2017. p. 452-75.
3. Wang X, Cheng S, Brophy VH, Erlich HA, Mannhalter C, Berger K, et al. A meta-analysis of candidate gene polymorphism and ischemic stroke in six study populations: association of lymphotoxin-alpha in non-hypertensive patients. *Stroke*. 2009;40(3): 683-95
4. Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, Lee W, Zhang L, Yu H, et al. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy. In vivo gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest*. 1994;94(3): 978-84.
5. Moorthy N, Ramegowda K.S, Jain S, Bharath G, Sinha A, Nanjappa M.C, et al. Role of angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE activity in predicting outcome after myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;32:100701
6. Raynolds M.V, Bristow M.R, Bush E.W, Abraham W.T, Lowes B.D, Zisman L.S, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1993;342 (8879): 1073-5.
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4): 1343-6
8. Yulan Zhao, Chunlian Xu. Structure and function of angiotensin converting enzyme and its inhibitors. *Chin J Biotech*. 2008; 24(2):171-6
9. Islam M.S, Lehtimaki T, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Kainulainen K, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensinogen (AGT) genes and their associations with blood pressure and carotid artery intima media thickness among healthy Finnish young adults □ The Cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis*. 2006; 188(2): 316-22
10. Kogawa K, Nishizawa Y, Hosoi M, Kawagishi T, Maekawa K, Shoji T, et al. Effect of polymorphism of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme genes on arterial wall thickness. *Diabetes*. 1997; 46(4): 682-7
11. Purnamasari D, Widjojo BD, Antono D, Syampurnawati M. ACE gene polymorphism and atherosclerotic lesion of carotid artery among offsprings of type 2 diabetes mellitus. *Acta Med Indones*. 2012; 44(2): 128-34
12. Hong S.H, Park H.M, Ahn J.Y, Kim O.J, Hwang T.S et al. ACE I/D Polymorphism In Korean Patients With Ischemic Stroke And Silent Brain Infarction. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117(4) : 244-9
13. Douglas M.B, Christian A.R, Emily A.H, Robert W.R, Colin S, Michael F.W. Serum activity of angiotensin converting enzyme 2 is decreased in patients with acute ischemic stroke. *J Of Renin - Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016 ; 1-7
14. Bennion D.M, Haltigan E.A, Irwin A.J, Donnangelo L.L, Regenhardt R.W, Pioquinto D.J, et al. Activation of the neuroprotective angiotensin - converting enzyme 2 in rat ischemic stroke. *Hypertension*. 2015; 66(1) : 141-8
15. Pena - Silva R.A, Heistad D.D. Stages In Discovery : Angiotensin - Converting Enzyme Type 2 And Stroke. *Hypertension*. 2015; 66(1) : 15-6
16. Jiang F, Yag J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin - Converting Enzyme 2 and angiotensin novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11(7) : 413-26
17. Pall D, Szanto I, Szabo Z. Triple combination therapy in hypertension : the antihypertensive efficacy of treatment with Perindopril, amlodipine, and indamine SR. *Clin Drug Invest*. 2002; 34(10) : 701-8
18. Zawilla N, Shaker D, Abdelaal A, Aref W. Angiotensin Converting Enzyme gene polymorphisms and hypertension in occupational noise exposure in egypt. *Int J Occup environ Health*. 2014; 20(3): 194-203
19. Mekki L.B, Ali E.W. Genotype distribution of angiotensin converting enzyme insertion / deletion polymorphism in sudanese patient with ischemic stroke. *Int J of adv Pharm Bio Chem*. 2015; 4(1):1-5