

TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2) PADA
JARINGAN GINJAL TIKUS HIPERTENSI SETELAH PEMBERIAN ANGIOTENSIN
CONVERTING ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL BLOCKER, DAN
SWITCHING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR MENJADI
CALCIUM CHANNEL BLOCKER**

AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL

P062202006



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

HALAMAN JUDUL

**PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2)
PADA JARINGAN GINJAL TIKUS HIPERTENSI SETELAH PEMBERIAN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL
BLOCKER, DAN SWITCHING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME
INHIBITOR MENJADI CALCIUM CHANNEL BLOCKER**

THE DIFFERENCES OF ACE2 EXPRESSION ON RENAL TISSUE OF
HYPERTENSION RATS AFTER TREATED WITH ANGIOTENSIN CONVERTING
ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL BLOCKER, AND SWITCHING
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR TO CALCIUM CHANNEL
BLOCKER

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL

P062202006

PEMBIMBING:

1. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D
2. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

**KONSENTRASI FISILOGI
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

HALAMAN PENGANTAR

PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2) PADA JARINGAN GINJAL TIKUS HIPERTENSI SETELAH PEMBERIAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL BLOCKER, DAN *SWITCHING* ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR MENJADI CALCIUM CHANNEL BLOCKER

THE DIFFERENCES OF ACE2 EXPRESSION ON RENAL TISSUE OF
HYPERTENSION RATS AFTER TREATED WITH ANGIOTENSIN CONVERTING
ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL BLOCKER, AND SWITCHING
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR TO CALCIUM CHANNEL
BLOCKER

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Studi Ilmu Biomedik
dan mencapai gelar Magister Biomedik

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL

P062202006

PEMBIMBING:

1. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D
2. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

**KONSENTRASI FISILOGI
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2)
PADA JARINGAN GINJAL TIKUS HIPERTENSI SETELAH PEMBERIAN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL
BLOCKER, DAN SWITCHING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR
MENJADI CALCIUM CHANNEL BLOCKER**

Disusun dan diajukan oleh:

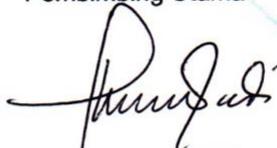
AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL

P062202006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin Pada Tanggal 11 Juli 2023.
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D
NIP 1976608202002121003

Pembimbing Pendamping,



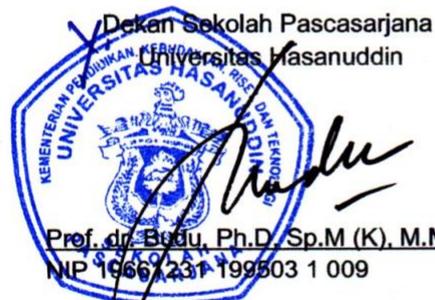
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik



dr. Rahmawati Minhajati, Ph.D, Sp.PD, K-HOM
NIP 19680218 199903 2 002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Bidu, Ph.D, Sp.M (K), M.MedEd
NIP 19661231 199503 1 009

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis berjudul **“Perbedaan Ekspresi Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) pada Jaringan Ginjal Tikus Hipertensi yang Diberikan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I), Calcium Channel Blocker (CCB), dan Switching Obat ACE-I Menjadi CCB”** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc, Ph.D sebagai pembimbing utama dan Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai pembimbing pendamping.

Karya ilmiah ini diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di : Jurnal Kesehatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Volume, halaman dan DOI dengan judul **“ACE2 Expression on Renal Tissue of Hypertension Rats After Treated with Ace Inhibitor, CCB, and Switching Ace Inhibitor to CCB”**.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 10 Juli 2023



AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL

P062202006

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis masih dapat bernafas dan diberi kesempatan untuk menyelesaikan karya ilmiah yang berjudul “ **PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2) PADA JARINGAN GINJAL TIKUS HIPERTENSI SETELAH PEMBERIAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL BLOCKER, DAN SWITCHING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR MENJADI CALCIUM CHANNEL BLOCKER** ” ini.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini tentu terdapat banyak kesulitan, namun berkat bimbingan dan bantuan yang tidak henti-hentinya diberikan kepada tim penulis dari berbagai pihak, akhirnya proposal ini dapat terselesaikan. Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT., Tuhan yang memberikan ilmu dan kekuatan kepada penulis.
2. Suami penulis, Abdurrahman Hasanuddin yang selalu memberi doa dan support serta membantu dalam proses pendidikan penulis.
3. Bapak dan Ibu orang tua penulis yang selalu memberikan doa dan dukungannya selama menempuh pendidikan
4. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik atas dukungan dan nasihatnya.
5. Dr. Aryadi Arsyad, M.Biomed,Sc., Ph.D selaku ketua konsentrasi Fsiologi dan pembimbing yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan dan bantuan kepada penulis.
6. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku pembimbing kedua yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan dan bantuan kepada penulis.

7. Dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Menyadari ketidaksempurnaan dan keterbatasan yang ada, penulis mengharapkan kritik dan saran, guna perbaikan kedepannya.

Makassar, 10 Juli 2023

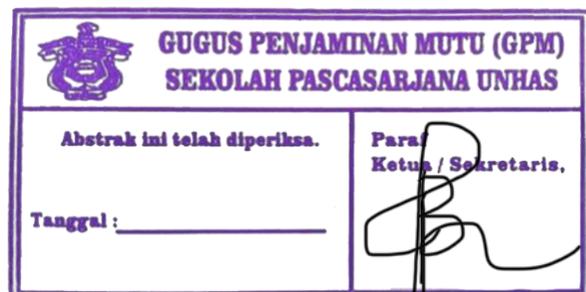
Penulis

ABSTRAK

AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL. **Perbedaan Ekspresi Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Pada Jaringan Ginjal Tikus Hipertensi Setelah Pemberian *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*, *Calcium Channel Blocker*, dan *Switching Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* Menjadi *Calcium Channel Blocker*** (dibimbing oleh Aryadi Arsyad dan Irfan Idris).

Hipertensi merupakan salah satu penyakit terbanyak di dunia dan diketahui merupakan komorbid dari COVID-19. ACE2 yang berperan dalam regulasi tekanan darah diketahui sebagai *viral entry* virus SARS-COV-2 dan banyak ditemukan pada jaringan ginjal. Ekspresi ACE2 dapat dipengaruhi oleh obat antihipertensi seperti ACEI dan CCB. Namun, penggunaan ACEI menuai pro dan kontra selama pandemi terkait pengaruhnya terhadap ekspresi ACE2 sehingga dokter cenderung menyarankan penggantian obat menjadi golongan CCB. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus hipertensi setelah diberikan ACEI, CCB, dan *switch* ACEI menjadi CCB. Penelitian ini merupakan *post-test only control group design* menggunakan 30 sampel tikus *Sprague dawley* yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok non-hipertensi, hipertensi, hipertensi + ACEI, hipertensi + CCB, hipertensi + ACEI *switch* CCB. Induksi hipertensi menggunakan N^G-Nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) 40 mg/kgBB/oral dalam aquades 1 ml/100 gram selama 6 minggu, obat ACEI (captopril 5 mg/kgBB/oral) dan CCB (amlodipine 0,5 mg/kgBB/oral) masing-masing diberi setiap hari selama 1 minggu. Pada kelompok *switching* diberikan captopril selama seminggu lalu diganti menjadi amlodipine selama seminggu. Ekspresi ACE2 dari sampel jaringan ginjal tikus dianalisis menggunakan ELISA dan didapatkan tidak terdapat perbedaan ekspresi ACE2 yang signifikan pada kelompok non-hipertensi vs. hipertensi ($p = 0,700$) serta kelompok hipertensi yang diberi pengobatan ACEI vs. CCB ($p = 0,250$). Namun, terdapat perbedaan ekspresi ACE2 yang signifikan pada kelompok hipertensi yang diberi pengobatan ACEI vs. CCB vs. *switch* ACEI menjadi CCB ($p < 0,05$). Dengan demikian, *switching* obat antihipertensi ACEI menjadi CCB meningkatkan ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus yang mengalami hipertensi.

Kata kunci: Hipertensi, reseptor ACE2, ACEI, CCB, *switching*



ABSTRACT

AMIRAH FEBRIANTI ISMAIL. **The Differences in Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Expression in Kidney Tissues of Hypertensive Rats After Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Calcium Channel Blockers, and Switching Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors into Calcium Channel Blockers** (guided by Aryadi Arsyad and Irfan Idris).

Hypertension is one of the most common diseases in the world and is known to be a comorbid disease of COVID-19. ACE2, which plays a role in blood pressure regulation, is known as the SARS-COV-2 viral entry virus and is commonly found in kidney tissue. ACE2 expression can be affected by antihypertensive drugs such as ACEI and CCB. However, the use of ACEIs reaped pros and cons during the pandemic due to their effect on ACE2 expression, so doctors tend to suggest changing the drug to the CCB group. This study aims to evaluate differences in ACE2 expression in the kidney tissue of hypertensive rats after being given ACEI, CCB, and switching ACEI to CCB. This study was a post-test only control group design using 30 samples of *Sprague dawley* rats which were divided into 5 groups, namely the non-hypertension, hypertension, hypertension + ACEI, hypertension + CCB, hypertension + ACEI switch CCB groups. Induction of hypertension using NG-Nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) 40 mg/kgBW/oral in 1 ml/100 gram distilled water for 6 weeks, ACEI (captopril 5 mg/kgBW/oral) and CCB (amlodipine 0.5 mg/kg/oral) each day for 1 week. The switching group was given captopril for a week then changed to amlodipine for a week. ACE2 expression from rat kidney tissue samples was analyzed using ELISA and found no significant difference in ACE2 expression in the non-hypertension vs. hypertension group ($p = 0.700$) and the hypertension group which was given ACEI vs. CCB drugs ($p = 0.250$). However, there was a significant difference in ACE2 expression in the hypertension group who were treated with ACEI vs. CCB vs. switching ACEI to CCB ($p < 0.05$). Thus, the replacement of the antihypertensive drug ACEI with CCB increased the expression of ACE2 in the kidney tissue of hypertensive rats.

Keywords: Hypertension, ACE2 receptors, ACEI, CCB, switching

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Para. Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGAJUAN	iii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan dan Manfaat.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Hipertensi.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Klasifikasi	7
2.1.4 Patofisiologi.....	10
2.1.5 Diagnosis.....	10

2.1.6 Tatalaksana.....	11
2.2 <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>	16
2.2.1 ACE2 pada Jalur Renin-Angiotensin-Aldosteron.....	16
2.2.2 Perbedaan ACE dan ACE2	17
2.2.3 Peran ACE2/Ang 1 – 7 pada Hipertensi.....	18
2.3 <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i> pada COVID-19	19
2.3.1 Peranan ACE2 pada COVID-19.....	19
2.3.2 Efek Infeksi SARS-COV-2 Terhadap ACE2.....	19
2.4 ACE2 pada Ginjal dan Hubungannya dengan COVID-19.....	20
2.5 <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>	22
2.5.1 Mekanisme Kerja ACE Inhibitor.....	22
2.5.2 Kelompok Obat ACE Inhibitor.....	23
2.5.3 Efek Samping Obat ACE Inhibitor	24
2.5.4 ACE Inhibitor sebagai Antihipertensi pada COVID-19	24
2.6 <i>Calcium-Channel Blocker</i>	26
2.6.1 Mekanisme Kerja CCB	26
2.6.2 Kelompok Obat CCB.....	26
2.6.3 Efek Samping Obat CCB	27
2.6.4 CCB sebagai Antihipertensi pada COVID-19	27
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	29
3.1 Kerangka Teori	29
3.2 Kerangka Konsep	30
3.3 Hipotesis Penelitian	30

BAB IV. METODE PENELITIAN	31
4.1 Hasil	31
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	31
4.3 Variabel Penelitian.....	32
4.4 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	32
4.5 Populasi dan Sampel.....	34
4.6 Kontrol Kualitas.....	36
4.7 Instrumen Penelitian.....	39
4.8 Teknik Pengumpulan Data	40
4.9 Teknik Pengolahan dan Analisis Data	44
4.10 Etika Penelitian	45
4.11 Personalia Penelitian.....	45
4.12 Alur Penelitian.....	46
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	47
5.1 Hasil	47
5.2 Pembahasan.....	58
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	64
6.1 Kesimpulan	64
6.2 Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

Nomor Urut	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC 7	10
Tabel 2. Obat Antihipertensi yang Direkomendasikan JNC 8	15
Tabel 3. Kelompok Obat ACE Inhibitor.....	23
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian	44

DAFTAR GAMBAR

Nomor Urut	Halaman
Gambar 1. Algoritma Penanganan Hipertensi JNC 8	13
Gambar 2. ACE Inhibitor dan Hubungannya dengan ACE2 pada SARS-COV-2	25

DAFTAR GRAFIK

Nomor Urut	Halaman
Grafik 1. Perbandingan Berat Badan Subjek Penelitian.....	49
Grafik 2. Perbandingan Tekanan Darah Sistol Pre Induksi dan Post Induksi	50
Grafik 3. Perbandingan Tekanan Darah Diastol Pre Induksi dan Post Induksi	51
Grafik 4. Perbedaan Ekspresi ACE2 Kelompok Tanpa Hipertensi dan Kelompok Hipertensi Tanpa Pengobatan.....	53
Grafik 5. Perbedaan Ekspresi ACE2 Kelompok Hipertensi dengan Pengobatan ACE Inhibitor dan CCB	54
Grafik 6. Perbedaan Ekspresi ACE2 Kelompok Hipertensi, Hipertensi dengan Pengobatan ACE Inhibitor, CCB, dan Switch ACE Inhibitor Menjadi CCB ..	55
Grafik 7. Perbedaan Ekspresi ACE2 Kelompok Hipertensi dengan Pengobatan ACE Inhibitor, CCB, dan Switch ACE Inhibitor Menjadi CCB	56
Grafik 8. Perbedaan Ekspresi ACE2 Jaringan Ginjal Tikus Pada Kelima Kelompok	57

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg yang diukur di kantor atau fasilitas kesehatan sebanyak ≥ 2 kali di waktu yang berbeda (Unger et al., 2020).

Berdasarkan data dari *World Health Organization*, sebanyak 22% dari total penduduk dunia mengalami hipertensi (WHO, 2019). Asia Tenggara berada di posisi ketiga tertinggi dengan prevalensi sebesar 25% dari total penduduknya. Di Indonesia, prevalensi hipertensi pada penduduk diatas usia 18 tahun adalah sebanyak 34,11% berdasarkan pengukuran secara nasional (Kemenkes RI, 2019). Angka prevalensi ini cenderung meningkat sejak tahun 2007. Selain itu, angka kejadian hipertensi juga meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Diketahui kelompok usia 18 – 24 tahun memiliki angka kejadian hipertensi paling rendah sedangkan kelompok usia > 75 tahun memiliki angka kejadian hipertensi paling tinggi (Kemenkes RI, 2019).

Hipertensi adalah salah satu komorbid pada COVID-19 (Salah et al., 2020). Di era pandemi COVID-19 ini, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) banyak menarik perhatian peneliti karena diketahui ACE2 merupakan pintu masuk virus SARS-COV-2 ke dalam tubuh (Khan & Zaidi, 2020). Virus SARS-COV-2 ini akan berikatan dengan ACE2 sebagai reseptornya, lalu masuk ke dalam sel tubuh dan bereplikasi.

ACE2 adalah protein yang ada di permukaan sel, yaitu suatu monokarboksipeptidase yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin 1-9 (Ang 1-9) dan angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7) yang

memiliki efek vasodilator, anti inflamasi, dan anti oksidan sehingga jumlah ACE2 pada penderita hipertensi cenderung meningkat sebagai bagian dari kompensasi tubuh (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016). Namun, ACE2 baru banyak diteliti di masa pandemi ini sehingga informasi mengenai ekspresi ACE2 khususnya pada penderita hipertensi masih sangat terbatas.

Ekspresi ACE2 paling banyak ditemukan salah satunya pada jaringan ginjal (Tikellis & Thomas, 2012). SARS-COV-2 masuk ke sel tubular ginjal dengan berikatan pada ACE2 dan mengeluarkan sitotoksin sehingga dapat menyebabkan kelainan fungsi ginjal (Fan et al., 2021). Selain itu, virus ini juga dapat masuk ke sel ginjal melalui aliran darah yang berasal dari sistem pernapasan dan selanjutnya darah ini akan difiltrasi oleh ginjal, sehingga RNA SARS-COV-2 juga ditemukan positif pada sedimen urin di beberapa pasien COVID-19 yang tidak memiliki kelainan ginjal sebelumnya (Fan et al., 2021). Oleh karena itu, ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal ini penting diketahui mengingat komplikasi berupa kelainan ginjal pada penderita COVID-19 cenderung meningkat.

Untuk menghindari komplikasi yang serius dari hipertensi, maka diperlukan terapi non-farmakologi maupun farmakologi. Terapi non-farmakologi dapat berupa modifikasi gaya hidup dan olahraga (Muhadi, 2016). Sedangkan untuk terapi farmakologi, menurut guideline *The 8 Joint National Committee* dalam penatalaksanaan hipertensi, pengobatan inisial dimulai dari golongan diuretic *thiazide-type*, *Calcium Channel Blocker (CCB)*, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* atau *Angiotensin receptor blocker (ARB)* pada populasi bukan berkulit hitam yang salah satunya adalah penduduk Indonesia.

Menurut Jarari et al. tahun 2016, obat antihipertensi yang paling banyak diresepkan adalah ACEI/ARB yang disusul oleh golongan CCB (Jarari et al., 2015). Namun, berdasarkan studi kohort, 19% pasien yang menerima obat

ACE inhibitor tidak melanjutkan pengobatannya dikarenakan efek samping dari ACE inhibitor terutama batuk persisten (Yilmaz, 2019). Selain itu, penggunaan ACE inhibitor juga diketahui dapat meningkatkan regulasi reseptor ACE2 yang merupakan *viral entry* SARS-COV-2 (Khan & Zaidi, 2020) sehingga beberapa pasien akan mencoba mencari alternatif obat antihipertensi lain yang salah satunya adalah CCB. CCB sendiri merupakan salah satu obat yang dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh (Laurent, 2017).

Pada beberapa penelitian sebelumnya, ekspresi ACE2 dapat meningkat maupun menurun akibat induksi obat antihipertensi ACE inhibitor dan CCB pada kondisi jaringan yang berbeda (Wysocki et al., 2020) (Sinha et al., 2020). Namun, belum ada penelitian yang dapat menjelaskan secara langsung bagaimana ACE inhibitor maupun CCB dapat mempengaruhi ekspresi ACE2 pada jaringan khususnya jaringan ginjal.

Berdasarkan uraian diatas yang mengatakan bahwa ACE2 merupakan *viral entry* SARS-COV-2, dimana ACE2 ini berperan dalam hipertensi yang merupakan komorbid COVID-19. ACE2 ini juga banyak diekspresikan di jaringan ginjal dan salah satu efeknya dapat menyebabkan kelainan fungsi ginjal pada pasien COVID-19. Selain itu, beberapa obat antihipertensi seperti ACE inhibitor dan CCB dapat mempengaruhi ekspresi ACE2 namun belum ada penelitian yang memadai mengenai hubungan ACE inhibitor dan CCB terhadap ekspresi ACE2 khususnya di jaringan ginjal yang mengalami hipertensi. Maka dari itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian guna melihat ekspresi ACE2 terhadap jaringan ginjal tikus yang telah diinduksi hipertensi setelah diberikan terapi dengan ACE inhibitor, CCB, dan switching obat ace inhibitor menjadi CCB mengingat kedua golongan obat ini merupakan antihipertensi yang paling banyak digunakan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang dikemukakan diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu :

“ Bagaimana perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus hipertensi setelah diberi terapi ACE inhibitor, CCB, dan *switching* obat antihipertensi ACE inhibitor menjadi CCB? ”

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus hipertensi setelah diberi terapi ACE inhibitor, CCB, dan *switching* obat antihipertensi ACE inhibitor menjadi CCB.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengukur ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus yang tidak mengalami hipertensi.
- b. Untuk mengukur ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus yang mengalami hipertensi tanpa pemberian obat.
- c. Untuk mengukur ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus yang mengalami hipertensi dengan pemberian obat ACE inhibitor.
- d. Untuk mengukur ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus yang mengalami hipertensi dengan pemberian obat CCB.
- e. Untuk mengukur ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal tikus yang mengalami hipertensi setelah *switching* obat ACE inhibitor menjadi CCB.

1.3.3 Manfaat Penelitian

Dalam Bidang Pendidikan

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal hipertensi setelah diberi terapi ACE inhibitor, CCB, dan switching obat ACE inhibitor menjadi CCB.

Dalam Bidang Penelitian

Penelitian ini dapat sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengobatan hipertensi di era pandemi COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg yang diukur di kantor atau fasilitas kesehatan sebanyak ≥ 2 kali di waktu yang berbeda (Unger et al., 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang paling sering ditemukan di Indonesia dan dapat menyerang berbagai kelompok usia. Berdasarkan data dari *World Health Organization*, sebanyak 22% dari total penduduk dunia mengalami hipertensi (Kemenkes RI, 2019). Asia Tenggara berada di posisi ketiga tertinggi dengan prevalensi sebesar 25% dari total penduduknya. WHO juga memperkirakan bahwa jumlah perempuan yang menderita hipertensi lebih banyak yaitu sekitar 1 dari 5 orang perempuan di dunia mengalami hipertensi, dibandingkan dengan laki-laki yang perbandingannya adalah 1 dari 4 orang laki laki di dunia mengalami hipertensi (Kemenkes RI, 2019).

Di Indonesia, prevalensi hipertensi pada penduduk diatas usia 18 tahun adalah sebanyak 34,11% berdasarkan pengukuran secara nasional (Kemenkes RI, 2019). Angka prevalensi ini cenderung meningkat sejak tahun 2007. Selain itu, angka kejadian hipertensi juga meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Diketahui kelompok usia 18 – 24 tahun memiliki angka kejadian hipertensi paling rendah sedangkan kelompok usia > 75 tahun memiliki angka kejadian hipertensi paling tinggi (Kemenkes RI, 2019).

2.1.3 Klasifikasi

Secara garis besar, hipertensi berdasarkan etiologinya dibagi menjadi menjadi dua, yaitu hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer merupakan penyebab dasar dari 90% kasus hipertensi (Sherwood, 2013). Hipertensi primer adalah hipertensi dengan penyebab yang tidak diketahui. Sebagian besar penderita hipertensi primer memperlihatkan kecenderungan genetik yang kuat untuk menderita hipertensi yang dapat dipercepat atau diperburuk oleh faktor risiko yang lain seperti obesitas, stress, merokok, atau pola makan (Sherwood, 2013).

Secara umum, hipertensi primer dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yang pertama adalah gangguan penanganan garam oleh ginjal. Seperti yang telah diketahui, bahwa ginjal merupakan organ yang mengatur sekresi dan ekskresi berbagai zat di dalam tubuh termasuk garam. Banyak variasi gen yang ditemukan mengenai hipertensi jalur hormonal yaitu sistem renin-angiotensin-aldosteron. Contohnya, terdapat variasi gen yang menyandi angiotensinogen, suatu enzim yang dapat mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Individu yang memiliki defek pada gen yang mengatur jalur hormonal ini bersifat sensitif garam sehingga ginjal tidak dapat mengekskresikan garam melalui urin. Maka dari itu, terjadi akumulasi garam dan air di tubuhnya yang secara perlahan dapat menyebabkan hipertensi (Sherwood, 2013).

Kedua, asupan garam yang berlebihan. Garam secara osmotik bersifat menahan air sehingga dapat meningkatkan volume darah dan memiliki peran dalam kontrol jangka panjang tekanan darah. Maka dari itu, asupan garam berlebih dapat menyebabkan hipertensi. Pada orang dengan hipertensi atau memiliki risiko tinggi terhadap hipertensi, dianjurkan untuk tidak mengonsumsi lebih dari 1,5 gr natrium (setara dengan 3,8 gr garam) per hari, dan pada orang

normal tidak lebih dari 2,3 gr natrium (setara dengan 5,8 gr garam) per hari (Sherwood, 2013).

Ketiga, diet yang kurang mengandung buah, sayur, dan produk susu. Studi DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) mengemukakan bahwa diet rendah lemak dan tinggi buah, sayur, dan produk susu dapat menurunkan tekanan darah pada orang dengan hipertensi ringan. Selain itu, makanan yang tinggi K^+ berkaitan dengan banyaknya konsumsi buah dan sayur dapat merelaksasikan arteri sehingga berdampak pada penurunan tekanan darah (Sherwood, 2013).

Keempat, kelainan membran plasma misalnya gangguan pompa Na^+ - K^+ . Kelainan ini dapat mengubah gradien elektrokimia yang melewati membran plasma, sehingga mengubah kepekaan kontraktilitas jantung dan otot polos di dinding pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (Sherwood, 2013).

Kelima, kelainan NO, endotelin, dan bahan kimia vasoaktif yang bekerja lokal lainnya. Diketahui NO dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah sehingga kekurangan NO dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah yang pada akhirnya menyebabkan hipertensi. Keenam, kelebihan vasopressin. Vasopressin adalah suatu hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus yang memiliki efek sebagai vasokonstriktor kuat sehingga kelebihan vasopressin juga dapat menyebabkan hipertensi (Sherwood, 2013).

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang terjadi disebabkan oleh penyakit lain. Hipertensi sekunder hanya dapat ditemukan pada kurang lebih 10% kasus hipertensi yang disebabkan oleh penyakit komorbid maupun obat – obatan tertentu. (Sherwood, 2013)(Guyton and Hall, 2014). Adapun faktor yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder adalah yang pertama, berkurangnya aliran darah yang menuju ke ginjal yang biasanya disebabkan

oleh stenosis arteri renalis ataupun adanya lesi aterosklerotik di arteri renalis. Ginjal akan merespon dengan menginisiasi jalur renin-angiotensin-aldosteron yang mendorong retensi garam dan air. Apabila hal ini terjadi dalam waktu lama maka dapat menyebabkan hipertensi (Sherwood, 2013).

Kedua, adanya feokromositoma, suatu tumor di medulla adrenal yang dapat menyebabkan pengeluaran epinefrin dan norepinefrin yang berlebihan. Peningkatan abnormal kedua hormon ini dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan curah jantung yang menyebabkan hipertensi (Sherwood, 2013).

Selain itu, terdapat juga hipertensi resisten, yaitu suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik > 140 mmHg dan tekanan darah diastolik > 90 mmHg pada pasien yang telah diterapi dengan minimal 3 obat antihipertensi (termasuk di dalamnya diuretik) dengan dosis optimal atau dosis maksimal yang dapat ditoleransi setelah menyingkirkan faktor pseudoresisten seperti teknik pengukuran darah yang tidak tepat serta pemberian obat yang tidak optimal (Unger et al., 2020).

Hipertensi juga dapat diklasifikasikan berdasarkan derajatnya. Menurut *The Joint National Committee 7*, derajat hipertensi dibagi menjadi pre-hipertensi, hipertensi grade 1, dan hipertensi grade 2. Adapun hipertensi dengan tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolic ≥ 120 mmHg dimasukkan ke dalam kelompok krisis hipertensi. Krisis hipertensi pun dibagi menjadi 2, yaitu hipertensi urgensi dan hipertensi emergensi. Hipertensi urgensi adalah suatu keadaan ketika tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 120 mmHg tanpa adanya kerusakan organ target. Sedangkan hipertensi emergensi adalah suatu keadaan ketika tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 120 mmHg dengan disertai kerusakan organ target. Pembagian klasifikasi berdasarkan derajat ini penting untuk menentukan pemberian inisial terapi terhadap pasien.

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik		Tekanan darah diastolik
Normal	< 120 mmHg	dan	< 80 mmHg
Pre-hipertensi	120 – 139 mmHg	atau	80 – 89 mmHg
Hipertensi stage I	140 – 159 mmHg	atau	90 – 99 mmHg
Hipertensi stage II	≥ 160 mmHg	atau	≥ 100 mmHg

Tabel 1. Klasifikasi hipertensi menurut JNC 7

2.1.4 Patofisiologi

Hipertensi dipengaruhi oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron. Renin adalah suatu enzim protein yang disintesis oleh sel jukstaglomerular ginjal. Renin akan mengaktifkan angiotensinogen, yang merupakan suatu protein plasma yang diproduksi di hati, menjadi angiotensin I. Angiotensin I memiliki efek vasokonstriktor sedang namun belum cukup untuk menyebabkan perubahan yang signifikan pada sirkulasi. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang diproduksi di paru. Angiotensin II memiliki kekuatan vasokonstriksi yang sangat besar yang dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada sirkulasi (Sherwood, 2013) (Guyton and Hall, 2014).

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis hipertensi ditegakkan melalui anamnesis, pengukuran tekanan darah, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Pasien dengan hipertensi primer kadang tidak memiliki gejala, namun pada pasien dengan hipertensi sekunder, gejala tertentu dapat membantu untuk menegakkan diagnosis hipertensi sekunder. Selain itu, riwayat penyakit dan riwayat keluarga juga perlu untuk digali lebih lanjut mengingat bahwa hipertensi primer berhubungan erat dengan faktor genetik (Unger et al., 2020).

Pada pemeriksaan fisik, teknik pengukuran tekanan darah yang tepat perlu diperhatikan. Cara mengukur tekanan darah yang dianjurkan adalah 1) tidak berbicara, 2) mengosongkan kandung kemih terlebih dahulu, 3) menggunakan manset tekanan darah yang sesuai ukuran, 4) letakkan manset pada lengan tanpa terhalang oleh baju, 5) letakkan lengan setinggi jantung, 6) kaki tidak disilangkan, 7) tulang belakang dalam keadaan tegak (Flack & Adekola, 2020). Pengukuran ini harus diulang sebanyak 2 – 3 kali dalam interval 1 – 4 minggu untuk menegakkan diagnosis (Flack & Adekola, 2020).

Selain itu, pemeriksaan fisis seperti indeks massa tubuh, pemeriksaan jantung, pemeriksaan pembesaran kelenjar tiroid, dan pemeriksaan fisis ginjal juga diperlukan. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah, pemeriksaan urin rutin, dan EKG juga mungkin diperlukan untuk melihat ada tidaknya komplikasi ataupun penyakit komorbid yang dapat menyebabkan hipertensi (Unger et al., 2020).

2.1.6 Tatalaksana

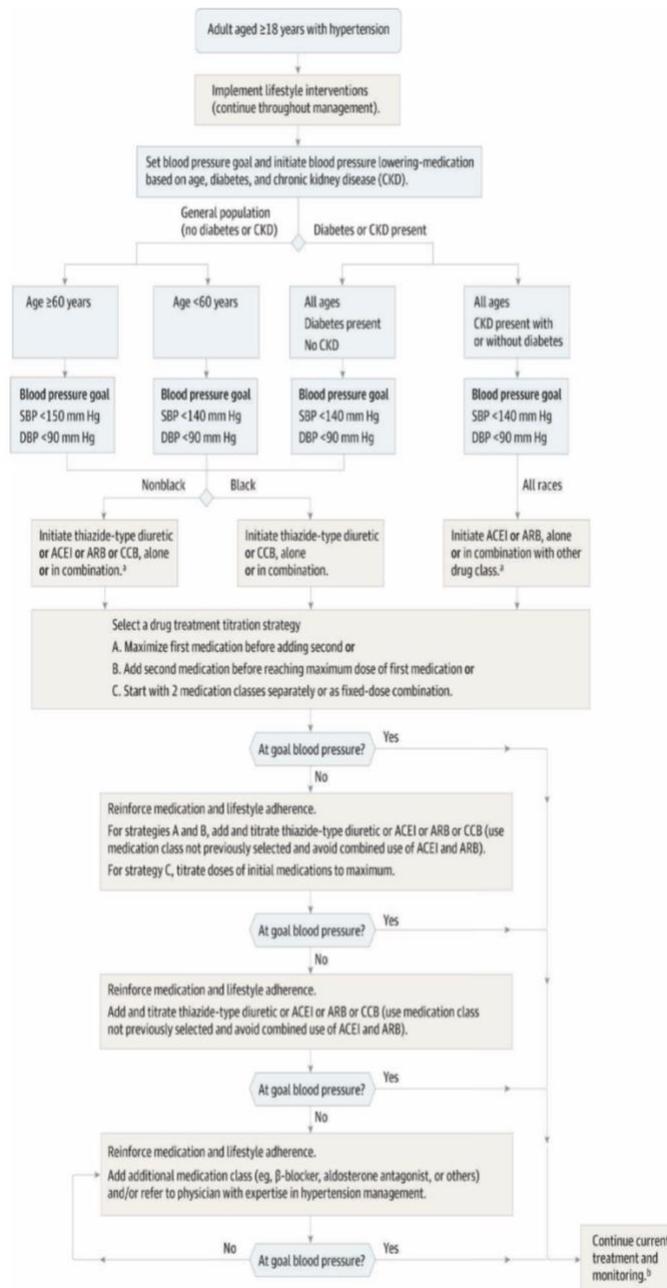
Menurut *The Joint National Committee 8*, individu ≥ 18 tahun dengan hipertensi dapat ditatalaksana dengan modifikasi gaya hidup maupun dengan terapi farmakologi. Modifikasi gaya hidup merupakan pengobatan lini pertama pada pasien hipertensi dan dapat mengurangi risiko kardiovaskular. Modifikasi gaya hidup juga dapat meningkatkan efek dari terapi farmakologi hipertensi (Unger et al., 2020).

Modifikasi gaya hidup dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu pertama dengan penurunan berat badan terutama pada pasien dengan obesitas. Hal ini dapat dicapai dengan restriksi kalori dan meningkatkan aktivitas fisik. Selain itu, indeks massa tubuh juga sebaiknya $< 25 \text{ kg/m}^2$, lingkar pinggang pria $< 94 \text{ cm}$ dan pada wanita $< 80 \text{ cm}$. Penurunan berat badan ini

dapat mengurangi tekanan darah sistolik sebanyak 5 – 20 mmHg tiap penurunan 10 kg (Muhadi, 2016).

Kedua, pola makan DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) serta lebih banyak mengonsumsi buah, sayur, dan produk susu rendah lemak juga dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 8 – 14 mmHg. Ketiga, restriksi garam harian. Konsumsi *sodium chloride* yang disarankan adalah < 6 gr/hari (100 mmol sodium/hari) (Muhadi, 2016).

Keempat, peningkatan aktivitas fisik juga merupakan faktor penting dalam menurunkan tekanan darah. Aktivitas fisik yang dianjurkan adalah aktivitas fisik dengan intensitas sedang sebanyak minimal 3 kali seminggu. Kelima, mengurangi konsumsi alkohol serta merokok juga dapat membantu menurunkan tekanan darah dan mengurangi risiko kardiovaskular secara keseluruhan (Muhadi, 2016).



Bagan. Algoritma penanganan hipertensi JNC 8¹

Gambar 1. Algoritma penanganan hipertensi JNC 8 (Muhadi, 2016).

Untuk terapi farmakologi, guideline JNC 8 mencantumkan 9 rekomendasi penanganan hipertensi. Pertama, pada populasi umum usia ≥ 60 tahun, terapi farmakologi dimulai jika tekanan darah sistolik ≥ 150 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan target sistolik < 150 mmHg dan

diastolik < 90 mmHg. Pada populasi umum usia \geq 60 tahun, jika terapi farmakologi menghasilkan tekanan darah sistolik lebih rendah (< 140 mmHg) dan ditoleransi dengan baik tanpa efek samping pada kesehatan dan kualitas hidup, maka dosis tidak perlu disesuaikan (Muhadi, 2016).

Kedua, pada populasi umum < 60 tahun, terapi farmakologi dimulai jika tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg dengan target diastolik < 90 mmHg. Ketiga, pada populasi umum < 60 tahun, terapi farmakologi dimulai jika tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dengan target sistolik < 140 mmHg (Muhadi, 2016).

Keempat, pada populasi \geq 18 tahun dengan penyakit ginjal kronik, terapi farmakologi dimulai jika tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg dengan target tekanan sistolik < 140 mmHg dan target tekanan diastolik < 90 mmHg. Kelima, pada populasi \geq 18 tahun dengan diabetes, terapi farmakologi dimulai jika tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg dengan target tekanan sistolik < 140 mmHg dan target tekanan diastolik < 90 mmHg (Muhadi, 2016).

Keenam, pada populasi non-kulit hitam umum, termasuk individu dengan diabetes, terapi antihipertensi awal meliputi diuretik tipe thiazide, *calcium channel blocker (CCB)*, *angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)*, atau *angiotensin receptor blocker (ARB)* (Muhadi, 2016).

Ketujuh, pada populasi kulit hitam umum, termasuk individu dengan diabetes, terapi antihipertensi awal meliputi diuretik tipe thiazide atau *calcium channel blocker (CCB)*. Kedelapan, pada populasi \geq 18 tahun dengan penyakit ginjal kronik, terapi antihipertensi awal (atau tambahan) sebaiknya mencakup ACEI atau ARB untuk meningkatkan *outcome* ginjal. Hal ini berlaku untuk semua pasien penyakit ginjal kronik dengan hipertensi terlepas dari rasa atau status diabetes (Muhadi, 2016).

Kesembilan, tujuan utama terapi hipertensi adalah mencapai dan mempertahankan target tekanan darah. Jika target tekanan darah tidak tercapai dalam 1 bulan perawatan, dosis obat awal perlu ditingkatkan atau tambahkan obat kedua dari salah satu kelas yang direkomendasikan yaitu diuretic thiazide, CCB, ACEI, atau ARB. Jika target tekanan darah masih belum tercapai dengan 2 obat, tambahkan dan titrasi obat ketiga dari daftar yang tersedia. Tidak dianjurkan untuk menggunakan ACEI dan ARB bersamaan pada satu individu. Jika target tekanan darah masih belum dapat dicapai dengan rekomendasi obat tersebut, maka obat antihipertensi kelas lain dapat digunakan. Rujukan ke dokter spesialis ginjal hipertensi mungkin diperlukan pada kasus tersebut ataupun untuk penanganan pasien komplikasi (Muhadi, 2016).

Antihypertensive Medication	Initial Daily Dose, mg	Target Dose in RCTs Reviewed, mg	No. of Doses per Day
ACE inhibitors			
Captopril	50	150-200	2
Enalapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1
Angiotensin receptor blockers			
Eprosartan	400	600-800	1-2
Candesartan	4	12-32	1
Losartan	50	100	1-2
Valsartan	40-80	160-320	1
Irbesartan	75	300	1
β-Blockers			
Atenolol	25-50	100	1
Metoprolol	50	100-200	1-2
Calcium channel blockers			
Amlodipine	2.5	10	1
Diltiazem extended release	120-180	360	1
Nitrendipine	10	20	1-2
Thiazide-type diuretics			
Bendroflumethiazide	5	10	1
Chlorthalidone	12.5	12.5-25	1
Hydrochlorothiazide	12.5-25	25-100 ^a	1-2
Indapamide	1.25	1.25-2.5	1

Tabel 2. Obat antihipertensi yang direkomendasikan JNC 8 (Muhadi, 2016).

2.2 Angiotensin-Converting Enzyme 2

2.2.1 Angiotensin-converting enzyme 2 pada jalur renin-angiotensin-aldosteron

Renin-angiotensin-aldosteron adalah suatu sistem yang berfungsi untuk mengontrol homeostasis pada sistem kardiovaskular dan ginjal serta mengatur volume cairan ekstraseluler (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016). Hipertensi dipengaruhi oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron. Renin adalah suatu enzim protein yang disintesis oleh sel jukstaklomerular ginjal. Renin akan mengaktifkan angiotensinogen, yang merupakan suatu protein plasma yang diproduksi di hati, menjadi angiotensin I. Angiotensin I memiliki efek vasokonstriktor sedang namun belum cukup untuk menyebabkan perubahan yang signifikan pada sirkulasi. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang diproduksi di paru. (Sherwood, 2013)(Guyton and Hall, 2014). Angiotensin II yang terbentuk bekerja pada reseptor Ang II tipe 1 (AT1R) dan reseptor Ang II tipe 2 (AT2R). Angiotensin II memiliki efek vasokonstriksi kuat, inflamasi, reabsorpsi garam dan air, dan menginisiasi stress oksidatif melalui aktivasi AT1R (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016).

Seiring berkembangnya ilmu pengetahuan, *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) ditemukan. *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), adalah homolog dari ACE, yaitu monokarboksipeptidase yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin 1-9 (Ang 1-9) dan angiotensin II (Ang II) menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7) yang memiliki efek vasodilator, berbanding terbalik dengan ACE. Ang 1-7 adalah peptida aktif yang memiliki efek berlawanan dari angiotensin II. Selain itu, Ang 1-9 juga memiliki efek yang menguntungkan melalui AT2R yang menghasilkan efek kardioprotektif (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016).

Secara bersama – sama, efek kardioprotektif dari ACE2 dikaitkan dengan degradasi angiotensin I menjadi Ang 1-9, sehingga substrat pembentuk angiotensin II menjadi terbatas. Kedua, degradasi angiotensin II sehingga mengurangi efek vasokonstriksi. Ketiga, peningkatan Ang 1-7 yang memiliki efek kardioprotektif. Maka dari itu, penurunan aktivitas ACE2 menghasilkan aktivasi dari Ang II/AT1R, yang dapat menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Sedangkan peningkatan aktivitas ACE2 menghasilkan aktivasi Ang 1-9 dan Ang 1-7 yang dapat memberi efek kardioprotektif (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016).

2.2.2 Perbedaan ACE dan ACE2

Dalam 15 tahun terakhir, peran ACE2 yang berbeda telah ditemukan, diantaranya aktivitas katalitik dengan berbagai substrat, reseptor SARS-COV-2, dan transporter asam amino. Gen ACE2 mengandung 18 ekson yang sebagian besar memiliki kesamaan ukuran dengan 17 ekson pertama pada ACE. Domain katalitik metalloproteinase pada ACE2 dan ACE juga 42% identik menurut temuan Donoghue et al. Namun, terlepas dari beberapa kesamaan tersebut, ACE2 tidak mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II seperti ACE. Penelitian lebih lanjut mengemukakan perbedaan utama dari aktivitas enzimatik ACE dan ACE2. ACE bertindak sebagai dipeptidyl karboksipeptidase, yang menghilangkan dipeptide dari C-terminus substrat) sedangkan ACE2 bertindak sebagai monokarboksipeptidase, yang menghilangkan satu asam amino dan juga mendegradasi Ang I menjadi Ang 1-9 dan Ang II menjadi Ang 1-7 (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016).

Pada awalnya ACE2 hanya ditemukan di jaringan jantung, ginjal, dan testis. Namun, ekspresi ACE2 yang lebih luas kemudian ditemukan di berbagai sistem organ termasuk sistem kardiovaskular, ginjal, paru, dan otak (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016).

2.2.3 Peran ACE2/Ang 1-7 pada Hipertensi

Sistem RAA dan angiotensin II yang teraktivasi merupakan mediator utama pada hipertensi. Sebaliknya, ACE2 diduga sebagai modulator kuat dari tekanan darah dan jika konsentrasinya menurun maka dapat menyebabkan hipertensi. Penelitian terbaru menunjukkan hubungan antara aktivitas ACE2 dan tekanan darah. Aktivitas ACE2 ditemukan lebih tinggi pada pasien hipertensi dibandingkan dengan orang normal. Pada orang dengan hipertensi yang disertai DM tipe 1, aktivitas serum ACE2 berhubungan dengan tekanan darah sistolik baik pada pria maupun wanita. Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan ACE2 dianggap sebagai respon kompensasi tubuh terhadap hipertensi mengingat ACE2 memiliki efek vasodilator dan kardioprotektif (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016).

Di masa pandemi ini, beberapa penelitian mengatakan bahwa tingkat ekspresi ACE2 berhubungan dengan derajat keparahan dan luaran dari COVID-19. Penelitian terbaru mengatakan bahwa hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19 walaupun masih belum jelas apakah yang meningkatkan faktor risiko tersebut adalah hipertensi itu sendiri atau obat antihipertensi yang digunakan (Kocayigit et al., 2020). Pada pasien COVID-19 dengan gejala yang parah, hampir semuanya memiliki penyakit komorbid termasuk hipertensi. Gao et al. mengatakan bahwa pada pasien COVID-19 dengan gejala yang parah, 58% dari mereka mengalami hipertensi (Gao et al., 2021). Selain itu, pada studi yang melibatkan 548 pasien COVID-19 di Wuhan, Cina, tempat pertama kali virus tersebut ditemukan, didapatkan bahwa prevalensi hipertensi cenderung meningkat pada pasien dengan COVID-19 yang parah dibandingkan dengan pasien COVID-19 dengan gejala ringan maupun sedang (Shibata et al., 2020).

Pada penelitian yang dilakukan Crackower et al. menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan menurunnya ekspresi mRNA ACE2 di ginjal .

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Gurley et al. juga mengatakan bahwa tikus yang mengalami defisiensi ACE2 cenderung memiliki tekanan darah yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol (Salah et al., 2020).

2.3 ACE2 pada COVID-19

2.3.1 Peranan ACE2 pada COVID-19

Pada masa pandemi COVID-19, ACE2 diketahui sebagai reseptor utama SARS-COV-2 sehingga gambaran ekspresi ACE2 banyak diteliti selama pandemi (Khan & Zaidi, 2020). Masuknya virus SARS-COV-2 ke dalam sel host dimediasi oleh *protein spike* yang merupakan bagian dari SARS-COV-2 (Gao et al., 2021). Setelah berikatan dengan ACE2, protein spike membutuhkan suatu ko-reseptor protease untuk membelah, berupa transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2), yang diekspresikan di jaringan paru, menghasilkan entri dan replikasi SARS-COV-2 pada sel target (Rodrigues & de Oliveira, 2021). Reseptor dan ko-reseptor ini harus diekspresikan bersama pada sel yang sama untuk memediasi masuknya virus. Karena jumlah TMPRSS2 ini bervariasi pada berbagai jaringan tubuh, masuknya protein spike SARS-COV-2 pada sel target tergantung pada protease hostnya (Rodrigues & de Oliveira, 2021).

2.3.2 Efek Infeksi SARS-COV-2 terhadap ACE2

Efek virologis SARS-COV-2 hampir sama dengan SARS-COV-1. Keduanya sama – sama menggunakan ACE2 sebagai reseptornya. Ikatan antara virus SARS COV-1 dan SARS-COV-2 dengan reseptor ACE2 menyebabkan *down regulasi* terhadap ACE2 dan hilangnya fungsi ACE2 pada membran sel. Kita mungkin mengira bahwa terjadinya *down regulasi* dari ACE2 yang diinduksi SARS-COV-2 dapat menurunkan kesempatan virus tersebut untuk masuk ke dalam tubuh sehingga dapat membatasi penyebaran virus di

dalam tubuh. Namun, ikatan antara SARS-COV-2 dengan ACE2 memiliki kekuatan 10 hingga 20 kali lebih kuat daripada ikatan SARS-COV-1 dengan ACE2. Sehingga down regulasi dari ACE2 ini tidak dapat dihubungkan dengan penurunan entri dari virus tersebut. Sebaliknya, penurunan ACE2 yang diinduksi SARS-COV-2 ini dapat meningkatkan ekspresi angiotensin II yang berujung pada vasokonstriksi serta kerusakan jaringan akibat efek pro-inflamasinya (Rodrigues & de Oliveira, 2021).

2.4 ACE2 pada Ginjal dan Hubungannya dengan COVID-19

ACE2 memiliki distribusi yang luas pada berbagai jaringan tubuh, termasuk ginjal, jantung, paru, hati, ileum, dan kolon. Hal ini menandakan bahwa SARS-COV-2 dapat menginfeksi berbagai organ dan juga sebagai alasan dideteksinya SARS-COV-2 pada feses dan urin pasien dengan COVID-19 (Rodrigues & de Oliveira, 2021).

ACE2 pada ginjal terutama paling banyak ditemukan pada sel tubular. SARS-COV-2 masuk ke sel tubular ginjal dengan berikatan pada ACE2 dan mengeluarkan sitotoksin sehingga dapat menyebabkan abnormalitas fungsi ginjal (Fan et al., 2021). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi ACE2 pada jaringan ginjal dan paru meningkat seiring bertambahnya usia. Peningkatan ekspresi ACE2 ini dianggap sebagai respon kompensasi tubuh terhadap perubahan yang dialami tubuh terkait dengan usia, seperti peningkatan tekanan darah, penyakit inflamasi kronik, dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Pada penelitian yang dilakukan pada hewan, ACE2 meningkat sebagai umpan balik negatif dari peningkatan tekanan darah, mengingat kemampuan ACE2 dalam mengubah angiotensin II menjadi Ang 1-7 yang merupakan vasodilator dan anti inflamasi (Salah et al., 2020).

Adanya hubungan yang positif antara laju filtrasi glomerulus dan ekspresi ACE2 di ginjal menunjukkan bahwa ACE2 berperan dalam

mempertahankan fungsi normal ginjal dan mencegah penurunan laju filtrasi glomerulus yang terkait dengan usia. Hal ini didukung dengan penemuan bahwa banyak ACE2 yang diekspresikan ginjal memiliki peran dalam mempertahankan fungsi fisiologis ginjal, seperti reabsorpsi dan regulasi ekskresi protein melalui urin (Salah et al., 2020). Sehingga, dapat disimpulkan bahwa terlepas dari perannya sebagai reseptor SARS-COV-2, ACE2 memiliki fungsi tidak hanya sebagai kardioprotektif namun juga sebagai nefroprotektif. Ekspresi ACE2 yang rendah dapat meningkatkan efek kerusakan angiotensin II terhadap ginjal dan jaringan lain. Sebaliknya, peningkatan ACE2 dapat meningkatkan konversi Ang 1-7 dan menyebabkan kerusakan yang minimal (Salah et al., 2020).

Pada era pandemi COVID-19, karena ACE2 merupakan reseptor SARS-COV-2 maka semakin tinggi ekspresi ACE2 di suatu organ maka kemungkinan masuknya virus menginfeksi organ tersebut semakin tinggi. Diketahui bahwa 28% pasien yang dirawat dengan COVID-19 didiagnosa dengan gangguan ginjal akut dan 9% menerima terapi pengganti ginjal. Selain itu, penelitian di Cina menemukan bahwa 35% pasien mengalami penurunan fungsi ginjal 6 bulan setelah dirawat dengan COVID-19, sedangkan 13% pasien tanpa gangguan ginjal akut sebelumnya mengalami penurunan fungsi ginjal pada masa follow-up (Yende & Parikh, 2021).

Meskipun pada banyak pasien kreatinin serum kembali ke nilai normal setelah GGA, namun ginjal mungkin tidak sepenuhnya pulih. Studi praklinis menunjukkan bahwa inflamasi yang persisten, fibrosis ginjal, ekspresi gen ginjal yang abnormal dan defisit fungsi ginjal dapat terjadi setelah GGA, meskipun konsentrasi kreatinin serum kembali ke nilai normal (Yende & Parikh, 2021). Perkembangan penyakit ginjal pada COVID-19 kemungkinan terjadi dikarenakan berbagai macam faktor dan kemungkinan dipicu oleh peradangan yang sedang berlangsung, cedera tubular intrinsik atau perbaikan maladaptif di antara jalur lainnya. Biomarker plasma dan urin ginjal dapat membantu untuk

membedakan etiologi yang mendasari dan memprediksi pasien mana yang berisiko tertinggi mengalami CKD setelah rawat inap COVID-19 (Yende & Parikh, 2021).

2.5 Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

2.5.1 Mekanisme Kerja ACEI

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) merupakan salah satu dari 4 golongan obat yang direkomendasikan sebagai inisial terapi hipertensi menurut JNC 8. ACEI paling sering diindikasikan untuk pengobatan pasien dengan penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung, penyakit jantung koroner, dan hipertensi serta penyakit ginjal seperti sindrom nefrotik dan penyakit ginjal kronik (Fan et al., 2021).

Seperti yang telah diketahui bahwa hipertensi dipengaruhi oleh sistem renin-angiotensin-aldosteron. Renin adalah suatu enzim protein yang disintesis oleh sel jukstaglomerular ginjal. Renin akan mengaktifkan angiotensinogen, yang merupakan suatu protein plasma yang diproduksi di hati, menjadi angiotensin I. Angiotensin I memiliki efek vasokonstriktor sedang namun belum cukup untuk menyebabkan perubahan yang signifikan pada sirkulasi. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang diproduksi di paru. Angiotensin II memiliki kekuatan vasokonstriksi yang sangat besar yang dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada sirkulasi (Sherwood, 2013)(Guyton and Hall, 2014). Selain itu, ACE juga berperan dalam kerusakan bradykinin yang merupakan vasodilator.

ACEI bekerja pada jalur renin-angiotensin-aldosteron dengan memblok enzim ACE sehingga angiotensin I tidak dapat diubah menjadi angiotensin II. Menurunnya produksi angiotensin II menyebabkan peningkatan

natriuresis, penurunan tekanan darah, dan mencegah remodelling dari otot polos dan miosit jantung. Selain itu, ACEI juga dapat mencegah degradasi bradykinin yang merupakan vasodilator sehingga dapat menyebabkan penurunan tekanan darah (Herman et al., 2021).

Pada ginjal, ACEI berperan dalam vasodilatasi arteri eferen ginjal yang dapat menyebabkan penurunan dari tekanan filtrasi. Penurunan tekanan filtrasi ini memiliki efek antiproteinuria sehingga ACEI dianggap memiliki efek renoprotektif. Selain itu, di ginjal terdapat AT1R yang berfungsi untuk vasokonstriksi pembuluh darah, menstimulasi sekresi aldosterone, dan retensi garam dan natrium. Sehingga, penggunaan ACEI dapat menghambat efek tersebut di ginjal yang tidak hanya menyebabkan penurunan tekanan darah namun juga berfungsi untuk melindungi ginjal dari kerusakan (Taal & Brenner, 2000).

2.5.2 Kelompok Obat ACEI

Antihypertensive Medication	Initial Daily Dose, mg	Target Dose in RCTs Reviewed, mg	No. of Doses per Day
ACE inhibitors			
Captopril	50	150-200	2
Enalapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1

Tabel 3. Kelompok obat ACEI (Herman et al, 2021)

ACEI dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan dari struktur kimianya, yaitu sulfhydryl, dicarboxylic, dan phosphorus. Kelompok sulfhydryl terdiri atas captopril dengan dosis inisial 50 mg per hari yang terbagi dalam 2 dosis per hari. Kelompok dicarboxylic terdiri atas enalapril dan lisinopril. Enalapril memiliki dosis inisial 5 mg per hari yang dapat dikonsumsi 1 kali sehari atau dibagi menjadi 2 dosis per hari. Selain itu, enalapril adalah satu – satunya obat antihipertensi yang dapat diberikan secara intravena dengan dosis inisial 0,625

mg hingga 1,25 mg tiap 6 jam. Sedangkan lisinopril memiliki dosis inisial 40 mg per hari yang dapat dikonsumsi sebanyak 1 kali sehari (Herman *et al.*, 2021).

2.5.3 Efek Samping ACEI

Salah satu peran ACEI dalam menurunkan tekanan darah adalah dengan menghambat degradasi bradykinin sehingga kadar bradykinin di dalam tubuh meningkat. Efek dari bradykinin tidak hanya sebagai vasodilator, namun juga dapat menginduksi batuk. Berdasarkan studi kohort, 19% pasien yang menerima obat ACE inhibitor tidak melanjutkan pengobatannya dikarenakan efek samping dari ACE inhibitor terutama batuk persisten (Yılmaz, 2019).

Peningkatan dari bradykinin juga dapat memediasi terjadinya angioedema yang dapat memberikan efek pada berbagai organ tubuh termasuk yang paling sering adalah saluran pernapasan seperti lidah, glotis, dan laring yang dapat menyebabkan obstruksi saluran napas. Selain itu, salah satu efek berat yang dapat ditimbulkan oleh ACEI adalah terjadinya reaksi anafilaktik yang dapat membahayakan nyawa (Herman *et al.*, 2021).

2.5.4 ACEI Sebagai Antihipertensi pada COVID-19

Penggunaan ACEI sebagai salah satu terapi hipertensi menuai pro dan kontra di era pandemi COVID-19. Secara teori, ACEI dapat meningkatkan regulasi ACE2 yang diketahui sebagai reseptor dari SARS-COV-2. Keadaan ini dapat meningkatkan kemungkinan masuknya SARS-COV-2 ke dalam tubuh manusia, meningkatkan replikasi virus, dan menyerang berbagai organ dengan ekspresi ACE2 yang tinggi sehingga dapat memperparah kondisi pasien. Namun, menghentikan penggunaan ACEI pada pasien hipertensi dapat menyebabkan perburukan kontrol hipertensi dan mempercepat kejadian penyakit kardiovaskular pasien (Khan & Zaidi, 2020).

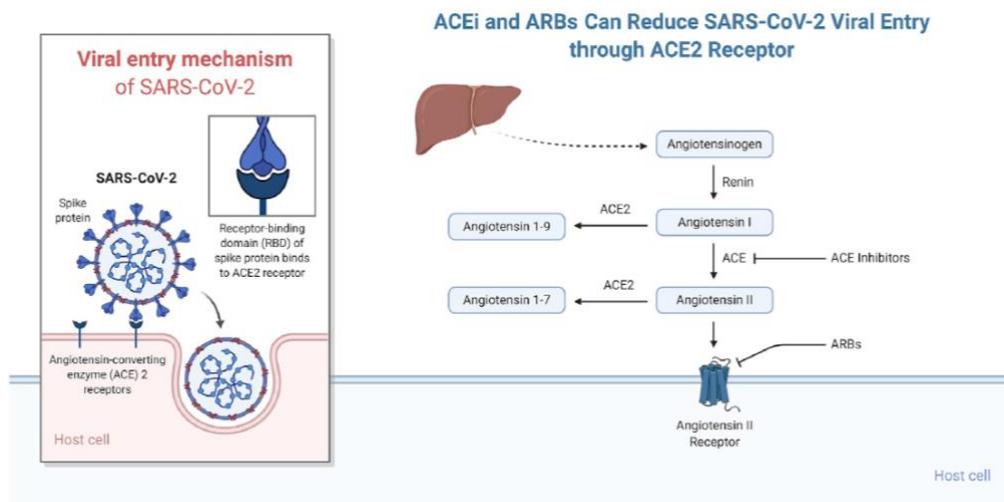


Figure 1. ACE2 in the Entry of SARS-CoV-2 into the Host Cell
Illustration of the two key arms in the renin-angiotensin system.

Gambar 2. ACEi dan hubungannya dengan ACE2 pada SARS-COV-2
(Bosso et al., 2020)

Meskipun terdapat kekhawatiran terhadap penggunaan ACEI pada pasien hipertensi dengan COVID-19, namun sebagian besar penelitian terbaru menemukan efek netral terhadap penggunaan ACEI pada pasien COVID-19. Lam et al., mengemukakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap tingkat mortalitas dan kebutuhan perawatan ICU pada pasien COVID-19 dengan hipertensi pada kelompok yang menggunakan ACEI dengan kelompok yang tidak menggunakan ACEI (Lam et al., 2020)

Selain itu, pada penelitian yang dilakukan Lam et al., juga menyebutkan bahwa pasien COVID-19 dengan hipertensi yang melanjutkan pengobatan ACEI memiliki tingkat mortalitas dan kebutuhan perawatan ICU yang lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak melanjutkan pengobatan ACEI (Lam et al., 2020). Khan et al., dalam penelitiannya merekomendasikan agar pasien COVID-19 dengan hipertensi yang sebelumnya telah mendapatkan pengobatan ACEI agar tetap melanjutkan pengobatannya (Khan & Zaidi, 2020).

2.6 Calcium-Channel Blocker (CCB)

2.6.1 Mekanisme Kerja CCB

Calcium-channel blockers (CCB) bekerja dengan memblokir *L-type calcium channel* sehingga ion Ca^{2+} tidak dapat masuk terutama pada otot polos vaskular dan jantung sehingga menyebabkan relaksasi otot dan vasodilatasi pembuluh darah yang pada akhirnya dapat menurunkan resistensi vaskular dan tekanan darah. Setiap subkelas pada CCB berikatan pada lokasi yang berbeda – beda. Kelas dihidropiridine (amlodipine dan nifedipine) merupakan vaskular selektif, kelas non – dihidropiridine atau fenilalkylamine (verapamil) merupakan kardio selektif, dan benzothiazine (diltiazem) yang bekerja pada vaskular dan jantung (Rysz et al., 2020).

CCB juga dapat dibagi berdasarkan efek fisiologisnya. Golongan non – dihidropiridine memiliki efek inhibisi di nodus sinoatrial (SA) dan atrioventricular (AV) sehingga dapat menghambat konduksi dan kontraktilitas jantung. Hal ini memungkinkan golongan obat tersebut digunakan dalam terapi hipertensi dan untuk mengontrol denyut nadi pada takidisritmia. Golongan dihidropiridine dalam dosis terapeutik memiliki efek langsung pada miokard jantung dan dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah perifer sehingga golongan obat ini dapat digunakan dalam terapi hipertensi, migraine, dan post hemoragik intracranial yang berhubungan dengan vasospasme (McKeever et al., 2021).

2.6.2 Kelompok Obat CCB

CCB dibagi ke dalam 3 kelompok, yaitu kelompok dihidropiridine dengan obat yang paling sering digunakan di masyarakat adalah amlodipine dan nifedipine. Amlodipine memiliki dosis inisial 2,5 mg per hari yang dapat dikonsumsi 1 kali sehari (Herman et al, 2021). Sedangkan nifedipine memiliki dosis inisial 30 mg per hari pada hipertensi (Khan et al., 2021). Kelompok non

– dihidropiridine atau fenilalkylamine seperti verapamil memiliki dosis inisial 240 mg per hari pada hipertensi. Kelompok benzothiazine seperti diltiazem memiliki dosis inisial 120 – 180 mg per hari yang dapat dikonsumsi 1 kali sehari (Fahie and Cassagnol, 2021).

2.6.3 Efek Samping Obat CCB

Salah satu efek samping CCB yang paling sering dijumpai adalah terjadinya edema perifer. Hal ini disebabkan karena berkurangnya resistensi arteriol namun tidak disertai dengan menurunnya resistensi venula. Perubahan resistensi ini menyebabkan tekanan hidrostatik pada sirkulasi prekapilar meningkat dan memungkinkan perpindahan cairan ke ruang interstisial. Efek samping ini dapat ditangani dengan mengurangi dosis obat CCB yang diberikan atau dengan menambah regimen obat golongan nitrat, ACEI, ataupun ARB yang merupakan venodilator (Sica, 2003). CCB juga dapat menyebabkan berbagai gejala hipotensi seperti pusing, nyeri kepala, muka kemerahan, serta didapatkan juga beberapa laporan yang mengatakan bahwa CCB dapat menyebabkan hiperplasia gingiva (McKeever *et al.*, 2021).

2.6.4 CCB Sebagai Antihipertensi pada COVID-19

CCB dapat menjadi salah satu alternatif dalam pemilihan terapi hipertensi di era pandemi COVID mengingat golongan obat ACEI dan ARB diketahui dapat meningkatkan ekspresi ACE2 yang merupakan reseptor dari SARS-COV-2. Virus diketahui sangat bergantung pada homeostasis kalsium host nya. Sebagai respon terhadap infeksi virus, sel host diketahui dapat memodulasi pensinyalan kalsium sehingga virus memanfaatkan lingkungan ini untuk kelangsungan hidup dan perkembangbiakannya. Peningkatan konsentrasi kalsium sitosol dan masuknya kalsium ke dalam mitokondria mendukung replikasi virus. Berbagai kanal kalsium dapat membantu keberlangsungan hidup virus dengan membantu entry virus, replikasi, serta

pembentukan dan pelepasan virion. Maka dari itu, penggunaan CCB pada pasien hipertensi dengan COVID-19 dinilai dapat menguntungkan (Jayaseelan & Paramasivam, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan Solaimanzadeh et al., mengemukakan bahwa penggunaan CCB kelas dihidropiridine seperti amlodipine dan nifedipine dapat menyebabkan perbaikan risiko mortalitas pada pasien usia tua yang dirawat dengan COVID-19 dan hipertensi. Selain itu, CCB juga dapat menurunkan risiko penggunaan intubasi dan ventilator (Kocayigit et al., 2020).

Studi yang lain juga mengemukakan bahwa amlodipine dan nifedipine dapat meningkatkan vasodilatasi pulmonar tanpa mengurangi oksigenasi arteri pada pasien dengan hipertensi pulmonar. Amlodipine juga diketahui efektif sebagai vasodilator pulmonar pada hipertensi pulmonar akibat penyakit PPOK. Selain itu, nifedipine juga menunjukkan penurunan resistensi vaskulat dan peningkatan oksigen pada pasien dengan peningkatan tekanan arteri pulmonar (Kocayigit et al., 2020).