

TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2)
PADA JARINGAN PARU TIKUS HIPERTENSI YANG DIBERIKAN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE-I), CALCIUM
CHANNEL BLOCKER (CCB), DAN SWITCHING OBAT ACEI MENJADI CCB**

**THE DIFFERENCES IN EXPRESSION OF ACE2 ON PULMONARY
TISSUE OF HYPERTENSION RAT GIVEN ACE-I, CCB, AND
SWITCHING ACE-I INTO CCB**

MUTHIAH ABUSTANI

P062202029



**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

HALAMAN JUDUL

**PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2
(ACE2) PADA JARINGAN PARU TIKUS HIPERTENSI YANG
DIBERIKAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE-
I), CALCIUM CHANNEL BLOCKER (CCB), DAN SWITCHING OBAT
ACEI MENJADI CCB**

*THE DIFFERENCES IN EXPRESSION OF ACE2 ON PULMONARY
TISSUE OF HYPERTENSION RAT GIVEN ACE-I, CCB, AND
SWITCHING ACE-I INTO CCB*

TESIS

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

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH :

MUTHIAH ABUSTANI

P062202029

PEMBIMBING :

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

KONSENTRASI FISIOLOGI
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2)
PADA JARINGAN PARU TIKUS HIPERTENSI YANG DIBERIKAN ANGIOTENSIN
CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE- I), CALCIUM CHANNEL BLOCKER
(CCB), DAN SWITCHING OBAT ACEI MENJADI CCB**

Disusun dan diajukan oleh:

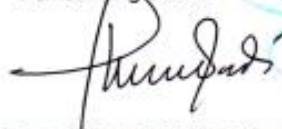
MUTHIAH ABUSTANI

P062202029

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

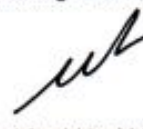
Menyetujui,

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 Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM
NIP 19680218 199903 2 002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, 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 Paru 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 Of Hypertensive Rat Lungs Given ACE-I, CCB, And Switching ACEI TO CCB"**.

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

Makassar, 13 Juli 2023




Muthiah Abustani

P062202023

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN PROPOSAL PENELITIAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
ABSTRAK.....	xi
PRAKATA.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.3.3 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Hipertensi	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Klasifikasi	8
2.1.4 Patofisiologi	10
2.1.5 Diagnosis.....	16
2.1.6 Tatalaksana.....	18
2.2 <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>	25
2.2.1 <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i> pada Jalur Renin-Angiotensin-aldosteron	25
2.2.2 Perbedaan ACE dan ACE2	27
2.3 ACE2 pada COVID-19	29
2.3.1 Peranan ACE2 pada COVID-19	29
2.3.2 Efek Infeksi SARS-COV-2 terhadap ACE2	30
2.4 ACE2 pada Paru dan Hubungannya dengan COVID-19.....	31

2.5 <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor (ACEI)</i>	33
2.5.1 Mekanisme Kerja ACEI.....	33
2.5.2 Kelompok Obat ACEI.....	35
2.5.3 Efek Samping ACEI.....	36
2.5.4 ACEI sebagai Antihipertensi pada COVID-19.....	38
2.6 <i>Calcium Channel Blocker (CCB)</i>	40
2.6.1 Mekanisme Kerja CCB.....	40
2.6.2 Kelas Obat CCB.....	42
2.6.3 Efek samping Obat CCB.....	42
2.6.4 CCB sebagai Antihipertensi pada COVID-19.....	42
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	44
3.1 Kerangka Teori.....	44
3.2 Kerangka Konsep.....	45
3.3 Hipotesis Penelitian.....	45
BAB IV METODE PENELITIAN.....	47
4.1 Rancangan Penelitian.....	47
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	47
4.3 Variabel Penelitian.....	48
4.4 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	48
4.5 Partisipan Penelitian.....	50
4.6 Kontrol Kualitas.....	52
4.7 Instrumen Penelitian.....	53
4.8 Teknik Pengumpulan Data.....	54
4.9 Teknik Pengolahan dan Analisis Data.....	57
4.10 Etika Penelitian.....	58
4.11 Personalia Penelitian.....	58
4.12 Alur Penelitian.....	59
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	60
5.1 Hasil.....	60
5.2 Pembahasan.....	69
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	73
6.1 Kesimpulan.....	73

6.2 Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	xiv

DAFTAR TABEL

- Tabel 1. Kriteria kunjungan selanjutnya berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah
- Tabel 2. Etiologi hipertensi sekunder
- Tabel 3. Klasifikasi tekanan darah dari WHO-ISH 2020 (Unger *et al.*, 2020), ESH-ESC 2018 (Mancia *et al.*, 2018), JNC 7 2003 (Green, 2003)
- Tabel 4. Klasifikasi risiko hipertensi jika ditinjau dari faktor risiko, HMOD dan riwayat penyakit
- Tabel 5. Rincian modifikasi gaya hidup.
- Tabel 6. Dosis dan sediaan obat antihipertensi.
- Tabel 7. Perbedaan ACE dan ACE2.
- Tabel 8. Jenis dan sediaan obat ACEI.
- Tabel 9. Jenis sediaan *dicarboxylic* dan dosis terapi untuk hipertensi.
- Tabel 10. Sediaan CCB dan dosis pemberian.
- Tabel 11. Karakteristik Sampel Penelitian.

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Posisi pengukuran tekanan darah
- Gambar 2. Regulasi dari tekanan darah sistemik. ADH (*antidiuretic hormon*), HR (*heart rate*), NP (*natriuretic peptide*), PSNS (*Parasympathetic nervous system*), SNS (*Sympathetic Nervous System*), SV (*Stroke volume*)
- Gambar 3. Urutan langkah-langkah peningkatan volume cairan ekstraseluler yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri
- Gambar 4. Mekanisme sistem RAA dalam meningkatkan tekanan arteri
- Gambar 5. Algoritma penanganan hipertensi JNC 8
- Gambar 6. (A) strategi *single-pill combination*, (B) monoterapi
- Gambar 7. Monitoring respon terapi antihipertensi dan kriteria merujuk
- Gambar 8. ACE2 pada sistem RAA
- Gambar 9. Perbedaan struktur domain ACE, ACE2, dan collectrin. Setiap protein adalah membrane protein integral tipe I dengan *cleaved signal peptide* (hitam), ectodomain *N-terminal* (kuning), domain transmembran (biru pada ACE, merah pada ACE2 dan collectrin), dan domain *C-terminal*.
- Gambar 10. Struktur protein ACE2 yang berikatan dengan SARS-COV2
- Gambar 11. Ekspresi ACE2 pada berbagai macam organ data diambil dari FANTOM5 CAGE (Functional Annotation of The Mammalian Genome Cap Analysis of Gene Expression)
- Gambar 12. Interaksi antara SARS-COV-2, sistem RAA, potensi patogenisitas virus pada paru dan potensi rhACE2 pada SARS-COV-2
- Gambar 13. Efek ACEI sebagai agen antivasoaktif
- Gambar 14. Mekanisme bradykinin menginduksi batuk
- Gambar 15. Mekanisme ACEI pada sistem RAA dan COVID-19
- Gambar 16. Mekanisme kerja CCB
- Gambar 17. Kerangka Teori
- Gambar 18. Kerangka Konsep
- Gambar 19. Karakteristik Berat Badan 5 Kelompok
- Gambar 20. Perbedaan Tekanan Darah Tiap Kelompok Sebelum dan Sesudah Induksi Hipertensi. Pada kelompok dengan induksi hipertensi

terjadi peningkatan tekanan darah sistol dan diastole secara signifikan, * (*p value* : 0,001), ** (*p value* < 0.001), # (*p value* 0.003), ## (*p value* : 0.006), ### (*p value* : 0.002)

Gambar 21. Perbedaan Ekspresi ACE2 pada kelompok non hipertensi vs hipertensi $p = 0.335$ [CI 95% -0.16 sd 0.417].

Gambar 22. Perbedaan ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi + ACE-I vs hipertensi + CCB. Pada uji independent-t test didapatkan nilai $p = 0.042$ [CI 95% -0.781 sd -0.017].

Gambar 23. Perbedaan ekspresi ACE2 pada tiap kelompok uji dengan menggunakan uji ANOVA didapatkan nilai $p = 0.061$.

Gambar 24. Perbedaan Ekspresi ACE2 Jaringan Paru Tikus Tiap Kelompok. Ekspresi ACE2 ditemukan lebih tinggi pada kelompok dengan pengobatan antihipertensi jika dibandingkan tanpa pengobatan * ($p < 0.001$) ** ($p < 0.05$).

Gambar 25. Perbedaan ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi tanpa pengobatan dibandingkan kelompok hipertensi dengan pengobatan menggunakan uji ANOVA didapatkan nilai $p = 0.001$ [CI 95% 0.821 sd 1.151] \pm sd 0.352.

ABSTRAK

MUTHIAH ABUSTANI. **Perbedaan Ekspresi Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) pada Jaringan Paru Tikus Hipertensi yang Diberikan Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I), Calcium Channel Blocker (CCB), dan Switching Obat ACE-I Menjadi CCB** (dibimbing oleh M. Aryadi Arsyad dan Irfan Idris).

Hipertensi merupakan komorbid terbanyak pada COVID-19 dan ACE2 sebagai reseptor yang akan berikatan dengan virus SARS-COV-2, juga berperan dalam regulasi tekanan darah. Penggunaan obat antihipertensi seperti ACE-I atau CCB dapat mempengaruhi ekspresi ACE2. Penggunaan ACE-I selama pandemi menuai pro dan kontra yang memunculkan saran penggantian golongan obat antihipertensi seperti CCB. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi ekspresi ACE2 jaringan paru tikus setelah induksi hipertensi dilanjutkan dengan pemberian ACE-I (kaptopril) atau CCB (amlodipine), dan *switching* ACE-I menjadi CCB. Penelitian ini menggunakan *post-test only control group design* dengan 30 sampel tikus *Sprague dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu non-hipertensi, hipertensi, hipertensi + ACE-I, hipertensi + CCB, dan hipertensi + ACE-I *switching* CCB. Induksi hipertensi menggunakan L-NAME 40mg/kgBB/oral dilarutkan dalam aquades 1 cc/ 100 gram selama 6 minggu dan pengukuran tekanan darah menggunakan metode non-invasif. Pemberian obat antihipertensi diberikan setiap hari selama 1 minggu dengan dosis kaptopril 5mg/kgBB/oral dan amlodipine 0.5 mg/kgBB/oral. Pada kelompok *switching* setelah pemberian antihipertensi kaptopril selama satu minggu kemudian dilanjutkan dengan amlodipine selama satu minggu pula. Ekspresi ACE2 homogenat jaringan paru diukur menggunakan ELISA kit Elabscience®. Ekspresi ACE2 pada kelompok non hipertensi vs hipertensi tidak ditemukan perbedaan bermakna. Ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi dengan pengobatan ACE-I vs CCB ditemukan lebih tinggi pada kelompok CCB ($p = 0.042$). Ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi dengan pengobatan lebih tinggi dibanding kelompok hipertensi tanpa pengobatan ($p = 0.001$). Sebagai kesimpulan ekspresi ACE2 meningkat pada jaringan paru hipertensi dengan pengobatan ACE-I, CCB, dan *switching* ACE-I menjadi CCB.

Kata kunci: ACE-I, ACE2, CCB, hipertensi, *switching* ACE-I menjadi CCB

ABSTRACT

MUTHIAH ABUSTANI. **Differences in Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Expression in Lung Tissue of Hypertensive Rats Given Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I), Calcium Channel Blocker (CCB), and Switching ACE-I into CCB** (supervised by M. Aryadi Arsyad and Irfan Idris).

Hypertension is the most comorbid in COVID-19 and ACE2 as a receptor that will bind to the SARS-COV-2 virus, also plays a role in blood pressure regulation. The use of antihypertensive drugs such as ACE-I or CCB may affect ACE2 expression. The use of ACE-I during the pandemic reaped pros and cons which led to suggestions for replacing antihypertensive drug classes such as CCB. This study aimed to evaluate the ACE2 expression of rat lung tissue after induction of hypertension followed by administration of ACE-I (captopril) or CCB (amlodipine), and switching ACE-I to CCB. This study used post-test only control group design with 30 samples of *Sprague dawley* rats divided into 5 groups, namely non-hypertension, hypertension, hypertension + ACE-I, hypertension + CCB, and hypertension + ACE-I switching CCB. Induction of hypertension using L-NAME 40mg/kgBW/orally dissolved in aquades 1 cc/100 grams for 6 weeks and blood pressure measurement using non-invasive methods. Antihypertensive drugs are given daily for 1 week with a dose of captopril 5mg/kgBW/orally and amlodipine 0.5 mg /kgBW/orally. In the switching group after administration of captopril for a week then followed by amlodipine also for a week. ACE2 homogenate expression of lung tissue was measured using Elabscience® ELISA kit. ACE2 expression in the nonhypertensive vs hypertensive group found no significant difference. ACE2 expression in the hypertensive group with ACE-I vs. CCB treatment was found to be higher in the CCB group ($p = 0.042$). ACE2 expression in the hypertensive group with treatment was higher than in the hypertensive group without treatment ($p = 0.001$). In conclusion, ACE2 expression was increased in hypertensive lung tissue with treatment of ACE-I, CCB, and switching ACE-I to CCB.

Keywords: ACE-I, ACE2, CCB, hypertension, switching ACE-I to CCB

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis diberi kesempatan untuk menyelesaikan karya ilmiah yang berjudul **“PERBEDAAN EKSPRESI ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE2) PADA JARINGAN PARU TIKUS HIPERTENSI YANG DIBERIKAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR (ACE-I), CALCIUM CHANNEL BLOCKER (CCB), DAN SWITCHING OBAT ACEI MENJADI CCB”** ini.

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

1. Allah SWT, Tuhan dengan segala rahmat-Nya.
2. Suami penulis, Alvin Genta Buana atas dukungan moril maupun materil.
3. Kedua orang tua penulis atas dukungannya.
4. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik atas dukungan dan nasehatnya.
5. dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc, Ph.D selaku ketua konsentrasi Fisiologi Program Studi Ilmu Biomedik dan sekaligus sebagai pembimbing yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, masukan, dan bantuan kepada penulis
6. Dr. dr. Irfan Idrus, M. Kes selaku pembimbing yang memberikan arahan dan masukan kepada penulis.
7. Dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari adanya keterbatasan dalam penulisan ini dan berharap adanya kritik dan saran guna perbaikan kedepannya.

Makassar, Juni 2023

Penulis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan suatu beban global dengan prevalensi di dunia 31,1% pada tahun 2010 (Mills, Stefanescu and He, 2020). Data dari *World Health Organization* pada bulan Agustus 2021 menunjukkan prevalensi hipertensi pada dewasa usia 30-79 tahun meningkat dari 650 juta menjadi 1,28 miliar jiwa selama tiga puluh tahun terakhir. Meskipun persentase orang-orang yang memiliki hipertensi telah mengalami perubahan sejak tahun 1990, jumlah orang yang menderita hipertensi meningkat dua kali menjadi 1,28 miliar (WHO, 2021). Laporan WHO pada tahun 2019 penduduk dunia yang mengalami hipertensi sekitar 22%, dan Asia Tenggara menduduki peringkat ketiga dengan prevalensi sebesar 25% dari total penduduknya. Indonesia sebagai salah satu negara dari wilayah tersebut menunjukkan penduduk yang mengalami hipertensi di atas usia 18 tahun sebanyak 34,11% (Kemenkes RI, 2019).

Hipertensi menurut *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline 2017* adalah keadaan ketika tekanan darah sistolik (SBP) ≥ 130 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg (Whelton et al., 2018). Berdasarkan studi *cohort retrospective* yang dilakukan oleh Zhou et al. pada tahun 2020, hipertensi merupakan komorbid yang paling sering ditemukan (30%) pada pasien COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) dewasa di atas 18 tahun di Rumah Sakit Jinyintan dan *Wuhan Pulmonary Hospital* diikuti diabetes (19%) dan penyakit jantung koroner (8%).

Etiologi dari penyakit COVID-19 adalah virus SARS-COV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Virus tersebut menggunakan ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme-2*) sebagai reseptor sehingga virus dapat bereplikasi di intrasel (Khan and Zaidi, 2020).

Penelitian tentang ACE2 menjadi populer sejak adanya pandemi SARS pada tahun 2005 dan saat pandemi COVID-19. Tercatat jumlah

publikasi di *National Library of Medicine* penelitian yang membahas tentang ACE2 mengalami kenaikan signifikan setelah tahun 2019 (Pubmed, 2022).

ACE2 adalah enzim yang melekat pada permukaan membran sel. Enzim ini dapat ditemui di berbagai jaringan (Babadaei *et al.*, 2020). Pada jaringan paru konsentrasi tertinggi terdapat di epitel alveolar dan epitel bronchial (Xudong *et al.*, 2006). ACE2 berfungsi dalam mengonversi peptida vasokonstriktor menjadi peptida yang bersifat vasodilator (Hamming, 2007).

Hal ini menunjukkan bahwa ACE2 memiliki peranan penting dalam meregulasi tekanan darah secara fisiologis (Hamming, 2007) dan suatu sisi menjadi reseptor reseptor virus SARS-COV-2. Namun, hingga saat ini penelitian yang membahas ekspresi ACE2 pada jaringan paru dengan hipertensi baik *in vivo* maupun *in vitro* belum ada.

Efek vasodilator yang ditimbulkan dari ACE2 ini didukung dengan adanya golongan obat antihipertensi yang bekerja pada sistem angiotensin seperti ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) (James *et al.*, 2014) (Kementerian Kesehatan, 2019). Di Indonesia, ACEI merupakan salah satu golongan obat antihipertensi yang masuk dalam formularium nasional yang tersedia pada layanan primer (Kementerian Kesehatan, 2019). Selama masa pandemi hingga Desember 2020 golongan obat antihipertensi yang sering digunakan di Australia adalah ACEI atau ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) dan disusul oleh golongan obat CCB (Khattak dan Vlachadis Castles, 2021).

Pada penelitian sebelumnya, obat golongan ACEI menunjukkan peningkatan ekspresi ACE2 (Dambha-Miller *et al.*, 2020) (Saheb Sharif-Askari *et al.*, 2020) (Lebek *et al.*, 2020) (Burrell *et al.*, 2012) (Li *et al.*, 2015) (Soria-castro *et al.*, 2016) namun, beberapa penelitian lainnya menunjukkan ACEI menyebabkan penurunan ekspresi ACE2 (Wysocki *et al.*, 2020) (Flores-Monroy *et al.*, 2014) (Fan *et al.*, 2014) (Lezama-martinez *et al.*, 2018). Penelitian di atas tidak menggunakan jaringan paru dan bukan pada kondisi hipertensi. Sehingga, belum diketahui bagaimana ekspresi

ACE2 akibat penggunaan ACEI pada jaringan paru dalam keadaan hipertensi.

Selain ACEI golongan lainnya yang sering digunakan adalah CCB (Khattak dan Vlachadis Castles, 2021). Ekspresi ACE2 akibat penggunaan CCB ditemukan beragam. Pada beberapa penelitian ekspresi ACE2 ditemukan dapat meningkat (Bai *et al.*, 2013) (Takai *et al.*, 2013), menurun (Takai *et al.*, 2013) dan tidak signifikan (Sinha *et al.*, 2020). Sama halnya dengan keadaan ACEI di atas, penggunaan CCB terhadap ekspresi ACE2 di paru juga belum diketahui.

Meskipun golongan ACEI sering digunakan selama masa pandemi, ternyata penggunaan ACEI pada pasien COVID-19 menuai pro dan kontra (Trifirò *et al.*, 2020). Pendapat yang setuju dengan penggunaan ACEI karena adanya penghambatan *entry celluler* SARS-COV-2 (Khan and Zaidi, 2020) dan ACEI dapat menurunkan risiko thrombosis dengan cara menurunkan nilai D-Dimer (Xue *et al.*, 2020) sedangkan pendapat yang tidak setuju akan penggunaan ACEI karena berpotensi menimbulkan replikasi virus yang tinggi (Khan and Zaidi, 2020) dan memberikan morbiditas yang lebih berat (Diaz, 2021). Sehingga pro dan kontra ini memunculkan saran penggantian atau *switching* golongan obat ACEI ke golongan lain (Kuster and Osswald, 2020) seperti CCB. Namun, belum diketahui apakah terjadi perubahan ekspresi ACE2 jika golongan obat tersebut diganti atau tidak diganti dan diperlukan data-data untuk menjawabnya.

Berdasarkan uraian diatas, penulis melihat hipertensi adalah komorbid terbanyak pada COVID-19 dan ACE2 sebagai reseptor yang akan berikatan dengan virus SARS-COV-2, juga berperan dalam regulasi tekanan darah. Ekspresi ACE2 ini dapat meningkat atau menurun dan salah satu faktornya adalah penggunaan obat antihipertensi seperti ACEI atau CCB. Namun, belum diketahui secara jelas bagaimana ekspresi ACE2 akibat penggunaan golongan obat tersebut pada jaringan paru dengan subjek hipertensi. Penggunaan ACEI selama pandemi ternyata menuai pro dan kontra yang memunculkan saran penggantian golongan obat

antihipertensi seperti CCB. Hingga saat ini belum ada studi terbaru yang membahas efek *switching* tersebut. Sehingga penulis mengambil judul perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan paru mencit yang diinduksi hipertensi, dilanjutkan pemberian ACEI atau CCB, dan *switching* ACEI menjadi CCB.

1.2 Rumusan Masalah

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

“Bagaimana perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan paru tikus setelah diinduksi hipertensi yang dilanjutkan pemberian ACEI atau CCB, dan *switching* obat ACEI menjadi CCB ?”

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan ekspresi ACE2 pada jaringan paru tikus setelah induksi hipertensi dan dilanjutkan pemberian ACEI atau CCB, dan *switching* obat antihipertensi ACEI menjadi CCB.

1.3.2 Tujuan Khusus

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

1.3.3 Manfaat Penelitian

Dalam Bidang Pendidikan

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan ekspresi ACE2 setelah induksi hipertensi yang dilanjutkan dengan pemberian ACEI atau CCB dan setelah *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

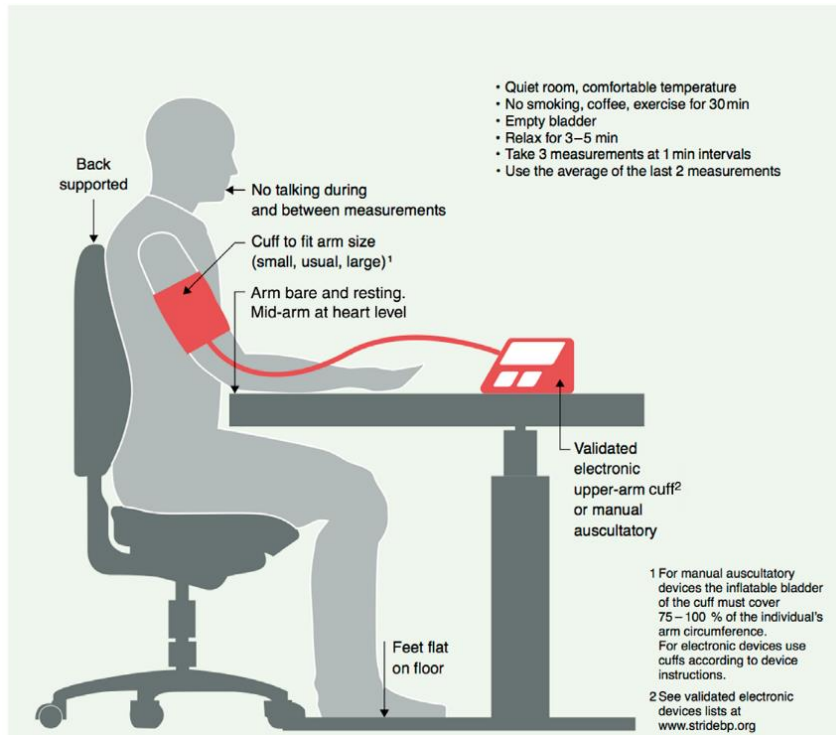
Tekanan darah adalah suatu gaya yang ditimbulkan oleh darah yang bersirkulasi melawan dinding pembuluh darah arteri, suatu pembuluh darah utama di dalam tubuh. Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan darah terlalu tinggi (WHO, 2021b).

Hipertensi adalah suatu diagnosis ketika tekanan darah sistolik (SBP) \geq 140 mmHg di kantor maupun klinik dan atau dengan tekanan darah diatol (DBP) \geq 90 mmHg yang diikuti dengan pengukuran berulang. Keadaan dimana hanya tekanan darah sistol yang meningkat disebut *isolated systolic hypertension* yang sering ditemukan pada orang tua yang mencerminkan adanya kekakuan pembuluh darah arteri dengan peningkatan tekanan pulsasi (Unger *et al.*, 2020).

Menurut *International Society of Hypertension Global 2020* pada *Hypertension Practice Guideline* dalam menetapkan hipertensi dibutuhkan teknik pemeriksaan yang benar mengikuti Gambar 1. yaitu :

1. Posisi pasien yang bersandar
2. Tidak berbicara selama pengukuran tekanan darah
3. Manset yang digunakan sesuai
4. Lengan pasien dalam keadaan rileks dan *Mid-arm* setinggi jantung
5. Kaki pasien menapak di lantai
6. Alat pengukur yang terkalibrasi
7. Selain itu suasana pasien seperti berada di ruangan yang tenang dan nyaman, tidak merokok, minum kopi, ataupun olahraga 30 menit, kandung kemih yang kosong, dan melakukan pengukuran minimal dua kali.

Hasil pengukuran tekanan darah pertama yang didapatkan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu $< 130/85$, $130-159/85-99$, dan $>160/100$. Rekomendasi pengukuran berikutnya mengikuti tabel di bawah ini :



Gambar 1. Posisi pengukuran tekanan darah (Unger et al., 2020)

$<130/85$	$130-159/85-99$	$>160/100$
Lakukan pengukuran ulang dalam 3 tahun (1 tahun pada pasien dengan faktor risiko lainnya)	Jika memungkinkan dengan pengukuran tekanan darah di luar rumah sakit (kemungkinan <i>white coat hypertension</i> atau <i>masked hypertension</i>). Konfirmasi dengan kunjungan berulang	Konfirmasi dalam beberapa hari atau minggu

Tabel 1. Kriteria kunjungan selanjutnya berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah (Unger et al., 2020)

2.1.2 Epidemiologi

Hipertensi merupakan suatu penyakit tidak menular yang secara signifikan dapat meningkatkan risiko penyakit pada jantung, otak, ginjal dan berbagai macam penyakit lainnya memiliki prevalensi penyakit yang tinggi di dunia. Berdasarkan data dari *World Health Organization* pada bulan Agustus 2021 menunjukkan prevalensi hipertensi pada dewasa usia 30-79 tahun meningkat dari 650 juta menjadi 1,28 miliar jiwa selama tiga puluh tahun terakhir. Populasi tersebut dua pertiganya berasal dari negara yang berpendapatan rendah hingga sedang (*low and middle-income countries*). Jika diestimasi, satu dari lima orang dewasa (21%) terkontrol tekanan darahnya namun terdapat 46% dari populasi tersebut tidak sadar dengan kondisi mereka dan kurang dari setengahnya (42%) datang berobat (WHO, 2021b).

Meskipun persentase orang-orang yang memiliki hipertensi telah mengalami perubahan sejak tahun 1990, jumlah orang yang menderita hipertensi meningkat dua kali menjadi 1,28 miliar (WHO, 2021b). Laporan WHO pada tahun 2019 penduduk dunia yang mengalami hipertensi sekitar 22%, dan Asia Tenggara menduduki peringkat ketiga dengan prevalensi sebesar 25% dari total penduduknya. Indonesia, sebagai salah satu negara dari wilayah tersebut melakukan survei nasional dan data menunjukkan penduduk yang mengalami hipertensi di atas usia 18 tahun sebanyak 34,11% (Kemenkes RI, 2019).

Proporsi hipertensi berdasarkan pengukuran menurut kelompok umur pada Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) 2018 kelompok umur 18-24 tahun adalah kelompok dengan presentase yang lebih rendah dan yang paling tinggi adalah pada usia di atas 75 tahun. Secara umum kelompok umur yang menderita hipertensi pada Riskesdas ini semuanya mengalami peningkatan dari tahun 2013 hingga 2018 (Kemenkes RI, 2019).

Berdasarkan studi cohort retrospective yang dilakukan oleh Zhou *et al.* pada tahun 2020 hipertensi menjadi komorbid yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 dewasa di atas 18 tahun di Rumah sakit Jinyintan dan

Wuhan Pulmonary Hospital yaitu sebesar 30% diikuti diabetes (19%) dan penyakit jantung coroner (8%).

2.1.3 Klasifikasi

Hipertensi secara umum dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan etiologinya yaitu primer (esensial) dan sekunder. Hipertensi primer adalah hipertensi yang timbul namun tidak ada penyakit yang mendasarinya. Kelompok ini menjadi etiologi hipertensi yang paling banyak yaitu 90% dari kasus hipertensi. Kecenderungan genetik yang kuat disertai dengan pola hidup yang tidak sehat yang memunculkan faktor risiko obesitas, stres, merokok maupun pola makan *sedentary life style* (Sherwood and Lauralee, 2014).

Hipertensi primer dapat disebabkan oleh beberapa faktor, namun kesemua faktor-faktor tersebut akan menyangkut kendali natrium di ginjal sehingga tekanan darah meningkat. Ada empat faktor yang mendominasi terjadinya hipertensi yaitu peranan volume intravaskular, peran kendali saraf autonom, peran renin-angiotensin-aldosteron (RAA), dan peran dinding vaskuler pembuluh darah (Kaplan, 2010).

Sedangkan hipertensi sekunder adalah hipertensi yang terjadi akibat adanya penyakit yang mendasarinya atau penggunaan obat-obatan tertentu. Penyakit ini menyumbang 5-10% proporsi dari total hipertensi (Sherwood and Lauralee, 2014) (Hall, 2017). Penyakit yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder berhubungan dengan penyakit pada ginjal, sistem endokrin, sistem vaskuler, paru, dan sistem saraf pusat dan lebih rincinya terdapat pada tabel 2 (Chiong *et al.*, 2008).

Menurut *Joint National Committee 7* pada tahun 2003, hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat tekanan darah pasien yang dibagi menjadi empat kategori yaitu normal, pre-hipertensi, hipertensi grade I, dan hipertensi grade 2. Adapun hipertensi dengan tekanan darah sistolik ≥ 180 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 120 mmHg dimasukkan ke dalam kelompok krisis hipertensi. Ketika pasien datang dengan krisis hipertensi perlu diketahui

apakah sudah terjadi kerusakan organ target. Jika terdapat kerusakan organ target disebut hipertensi emergensi dan jika belum ada kerusakan target organ disebut hipertensi urgensi. Pembagian klasifikasi berdasarkan derajat ini penting untuk menentukan pemberian inisial terapi terhadap pasien (Green, 2003). Adapun klasifikasi lainnya oleh *WHO-International Society of Hypertension (WHO-ISH)*, *European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC)* dirangkum dalam tabel 3.

Organ atau sistem terkait	Penyakit atau keadaan yang mendasari
Renal	Penyakit parenkim renal Penyakit vaskuler renal Tumor yang memproduksi Renin Retensi natrium primer (<i>Liddle's syndrome</i>)
Endokrin	Acromegaly Hipotiroidisme Hipertiroidisme Hiperparatiroid Korteks adrenal : <i>Cushing syndrome</i> Aldosteronism primer Kelebihan mineralkortikoid Medulla adrenal : Feokromasitoma <i>Carcinoid syndrome</i>
Obat-obatan dan hormon eksogen	
Penyebab neurologis	Peningkatan tekanan intracranial Quadriplegia <i>Guillian-Barre syndrome</i> Idiopatik, primer, atau familial dysautonomia
<i>Obstructive Sleep Apnea (OSA)</i>	
Stres akut berhubungan dengan hipertensi sekunder	
Penyakit pada aorta	Rigiditas pada aorta Coarctasio aorta
Hipertensi pada kehamilan	
Hipertensi <i>isolated systolic</i> akibat peningkatan <i>Cardiac Output (CO)</i>	

Tabel 2. Etiologi hipertensi sekunder (Chiong *et al.*, 2008)

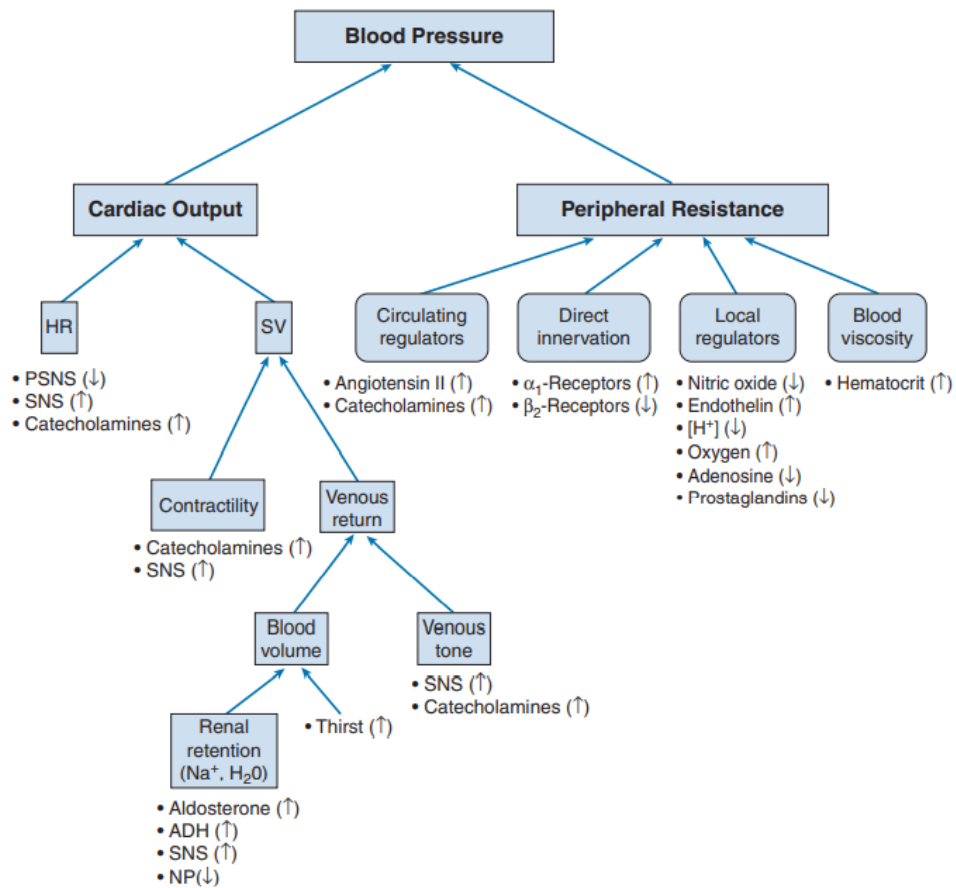
Klasifikasi tekanan darah	Tekanan Darah Sistolik			Tekanan Darah Diastolik		
	WHO-ISH	ESH-ESC	JNC-7	WHO-ISH	ESH-ESC	JNC-7
Optimal		<120			<80	
Normal	<130	120-129	<120	<85	80-84	<80
Prehipertensi			120-139			80-99
Tinggi-Normal	130-139	130-139		85-89	85-89	
Hipertensi Grade 1	140-159	140-159	140-159	90-99	90-99	90-99
Hipertensi Grade 2	≥160	160-179	≥160	≥100	100-109	≥100
Hipertensi Grade 3		≥180			≥110	
<i>Isolated systolic hypertension</i>		≥140			<90	

Tabel 3. Klasifikasi tekanan darah dari WHO-ISH 2020 (Unger *et al.*, 2020), ESH-ESC 2018 (Mancia *et al.*, 2018), JNC 7 2003 (Green, 2003)

Berdasarkan respon terapi, hipertensi juga dapat diklasifikasikan sebagai hipertensi resisten jika respon terapi tidak mencapai target normal meskipun sudah mendapat tiga kelas obat antihipertensi yang berbeda dan sudah dengan dosis optimal (salah satunya harus diuretik) (Yogiantoro, 2014).

2.1.4 Patofisiologi

Tekanan darah pada umumnya diatur oleh *Cardiac Output* (CO) dan *Total Peripheral Resistance* (TPR) Adapun faktor-faktor yang terkait yang meningkatkan CO maupun TPR mengikuti Gambar 2 .



Gambar 2. Regulasi dari tekanan darah sistemik. ADH (*antidiuretic hormone*), HR (*heart rate*), NP (*natriuretic peptide*), PSNS (*Parasympathetic nervous system*), SNS (*Sympathetic Nervous System*), SV (*Stroke volume*) (Lilly, 2011)

Gambar diatas memaparkan bahwa paling tidak terdapat empat sistem yang secara langsung berperan dalam regulasi tekanan darah yaitu : jantung yang mensuplai tekanan pompa, tonus pembuluh darah yang secara luas menentukan resistensi sistemik, ginjal yang mengatur volume intravaskuler dan hormon-hormon yang memodulasi fungsi dari ketiga sistem ini. Pembuluh darah dapat berkontribusi pada TPR dengan cara vasokonstriksi akibat respon dari (1) peningkatan aktivitas simpatik, (2) regulasi abnormal dari tonus vaskuler melalui faktor local, termasuk *nitric oxide*, *endothelin*, dan *natriuretic*

factors atau (3) defek *channel* pada kontraktilitas otot polos vaskuler (Lilly, 2011).

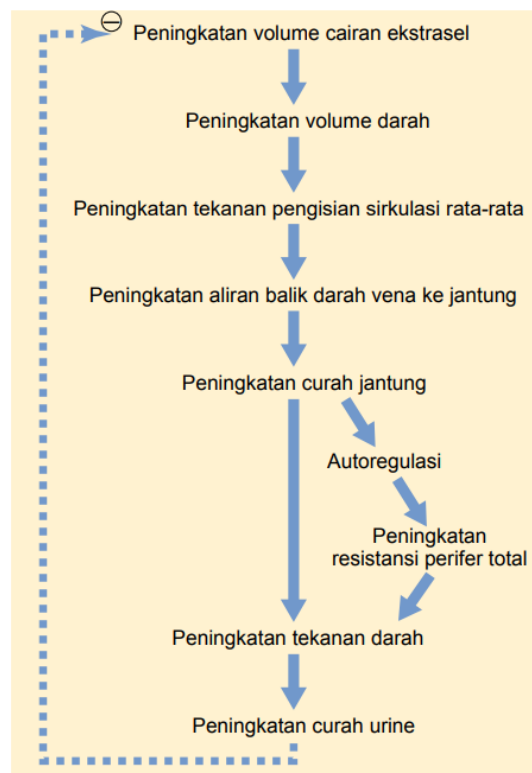
Peran kendali saraf autonom yang terdiri dari dua macam yaitu sistem saraf simpatis, yang mana saraf ini yang akan menstimulasi saraf visceral (termasuk ginjal) melalui neurotransmitter : katekolamin, epinefrin, norepinefrin (NE) maupun dopamin. Sedangkan saraf parasimpatis dominan fungsinya adalah penghambat stimulus simpatis. Regulasinya yang independent tidak dipengaruhi oleh stimulus otak, akan tetapi terjadi secara otomatis mengikuti siklus sirkadian. Aktivasi sistem saraf simpatis dapat terjadi karena adanya pengaruh-pengaruh lingkungan seperti genetic, stress kejiwaan, rokok dan sebagainya. Neurotransmitter adrenergik ini akan meningkatkan denyut jantung (HR) lalu diikuti kenaikan CO, sehingga tekanan darah akan meningkat dan akhirnya akan mengalami agregasi platelet (Sherwood and Lauralee, 2014) (Yogiantoro, 2014).

Pada dinding pembuluh darah yang memiliki reseptor α_1 , maka apabila NE meningkat akan terjadi vasokonstriksi (melalui reseptor α_1). Pada jantung yang memiliki reseptor α_1 , β_1 , dan β_2 , jika neurotransmitter NE berikatan dengan reseptor β_1 di jantung akan meningkatkan HR dan α_1 akan terjadi vasokonstriksi (Yogiantoro, 2014) (Hall, 2017). Pada ginjal NE juga berefek negatif karena terdapat reseptor β_1 dan α_1 yang akan memicu terjadinya retensi natrium mengaktivasi sistem RAA, memicu vasokonstriksi pembuluh darah (Yogiantoro, 2014)

Selain mekanisme di atas, ginjal sistem ginjal dapat menyebabkan hipertensi berdasarkan peningkatan volume akibat retensi natrium dan air sebagai akibat dari (1) kegagalan dalam mengatur aliran darah renal yang sesuai, (2) defek dari *ion channel* (contohnya hilangnya $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$), yang secara langsung dapat menyebabkan retensi natrium atau (3) ketidaksesuaian regulasi hormonal. Seperti pada aksis renin-angiotensin-aldosteron yang berperan dalam regulator hormonal dari resistensi vaskuler perifer (Lilly, 2011). Bila terdapat kelebihan garam di cairan ekstraseluler, osmolalitas cairan akan

meningkat, dan keadaan ini akan merangsang pusat haus di otak, yang membuat seseorang minum lebih banyak air untuk mengembalikan kadar garam ekstrasel kembali normal. Hal ini akan meningkatkan volume cairan ekstraseluler (Hall, 2017).

Peningkatan osmolalitas yang disebabkan oleh kelebihan garam dalam cairan ekstraseluler juga merangsang mekanisme sekresi kelenjar hipotalamus-hipofisis posterior untuk menyekresikan lebih banyak hormon antidiuretic (ADH). Hormon ini kemudian menyebabkan ginjal mereabsorpsi air dalam jumlah besar dari cairan tubulus ginjal, dengan demikian mengurangi volume urin yang disekresikan tetapi meningkatkan volume cairan ekstrasel (Hall, 2017).



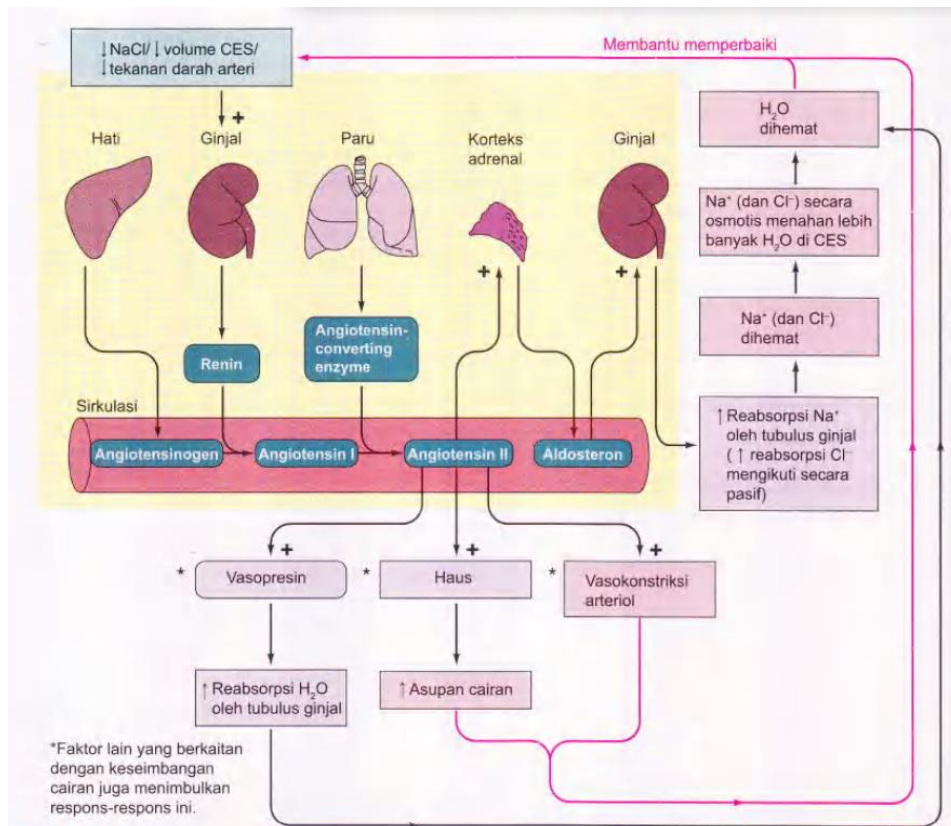
Gambar 3. Urutan langkah-langkah peningkatan volume cairan ekstraseluler yang menyebabkan peningkatan tekanan arteri (Hall, 2017).

Selain kemampuan ginjal untuk mengendalikan tekanan arteri melalui perubahan volume cairan ekstraseluler, ginjal juga memiliki mekanisme kuat lainnya untuk mengendalikan tekanan melalui sistem renin angiotensin. Renin adalah suatu enzim protein yang disekresi oleh ginjal bila tekanan arteri turun sangat rendah. Enzim ini meningkatkan tekanan arteri melalui beberapa cara, untuk membantu mengoreksi penurunan awal tekanan. Renin bukan suatu vasoaktif, ia bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain yaitu suatu globulin yang disebut substrat renin (angiotensinogen), untuk melepaskan peptide asam amino-10, yaitu angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan bermakna pada fungsi sirkulasi. Renin berada dalam darah selama 30 menit sampai 1 jam dan terus menyebabkan pembentukan angiotensin I yang lebih banyak lagi selama waktu tersebut (Hall, 2017).

Setelah pembentukan angiotensin I, terdapat dua asam amino tambahan dipecah dari angiotensin I untuk membentuk angiotensin II peptide asam amino-8. Perubahan ini terutama terjadi di Paru ketika darah yang melalui pembuluh kecil di paru, dan dikatalisis oleh suatu enzim, yaitu *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE) yang terdapat pada endotel paru. Jaringan lain seperti ginjal dan pembuluh darah juga mengandung ACE sehingga dapat membentuk angiotensin II secara lokal. Cara utama ke dua angiotensin II meningkatkan tekanan arteri adalah dengan menurunkan ekskresi garam dan air oleh ginjal. Kemudian akan terjadi peningkatan tekanan arteri selama berjam-jam dan berhari-hari berikutnya. Pengaruh jangka panjang ini lebih kuat daripada mekanisme vasokonstriktor akut dalam menyebabkan peningkatan tekanan arteri (Hall, 2017) (Sherwood and Lauralee, 2014).

Angiotensin II akan memberikan efek pada ginjal, korteks adrenal, arteriol, dan otak dengan berikatan dengan reseptor angiotensin II tipe I (AT1) dan tipe 2 (AT 2). Angiotensin II pada tubulus kontortus proximal ginjal akan meningkatkan pertukaran $\text{Na}^+\text{-H}^+$ dan meningkatkan reabsorpsi natrium.

Peningkatan natrium ini akan meningkatkan osmolaritas darah menyebabkan perpindahan cairan ke dalam plasma darah dan ruang ekstraseluler. Hal ini akan menyebabkan peningkatan tekanan darah pasien. Angiotensin II juga bekerja pada korteks adrenal spesifiknya di zona glomerulosa yang akan menstimulasi pelepasan aldosterone. Aldosteron merupakan hormon steroid yang dapat menyebabkan reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium pada tubulus distal dan kolektifus nefron. Aldosteron bekerja dengan cara menstimulasi insersi dari luminal natrium *channel* dan protein basolateral Na⁺-K⁺ ATPase. Efek akhirnya berupa peningkatan reabsorpsi natrium. Hal ini memiliki efek peningkatan natrium dalam tubuh yang menyebabkan osmolaritas sehingga meningkatkan volume darah dan cairan ekstraseluler (Fountain JH, 2021).



Gambar 4. Mekanisme sistem RAA dalam meningkatkan tekanan arteri (Sherwood and Lauralee, 2014)

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis hipertensi ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Pasien dengan hipertensi primer kadang tidak memiliki gejala, namun pada pasien dengan hipertensi sekunder biasanya datang dengan suatu gejala spesifik dan membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut. Pertanyaan yang perlu ditanyakan yaitu :

1. Mengenai tekanan darah yaitu onset awal tekanan darahnya berapa, durasinya, tekanan darah pasien sebelumnya, sedang mengonsumsi antihipertensi atau obat-obatan yang dapat mempengaruhi tekanan darah. Riwayat intoleransi atau timbul efek samping dan kepatuhan obat.
2. Faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler, gagal jantung, stroke, *transient ischemic attacks* (TIA), diabetes, dislipidemia, penyakit ginjal kronik (CKD), status merokok, pola makan, konsumsi alkohol, aktivitas fisik, aspek psikososial, riwayat depresi, riwayat keluarga dengan hipertensi, hiperkolestolemia familial, dan diabetes.
3. Penilaian risiko kardiovaskuler secara keseluruhan : Usia >65 tahun, jenis kelamin (laki-laki>perempuan), HR >80x/menit, peningkatan berat badan, diabetes, kadar LDL/TG yang tinggi, riwayat keluarga penyakit kardiovaskuler, riwayat keluarga hipertensi, onset awal menopause, kebiasaan merokok, faktor psikososial dan sosioekonomi. *Hypertension-mediated organ damage* (HMOD) : pembesaran ventrikel kiri (LVH) dengan elektrokardiograf (EKG), gagal jantung (HF), stroke, penyakit vaskuler perifer, atrial fibrilasi, dan CKD stage 3+.
4. Gejala atau tanda hipertensi : nyeri dada, sesak, palpitasi, klaudikasio, edem perifer, nyeri kepala, pandangan kabur, nocturia, hematuria, dan pening.
5. Gejala yang mengarah ke hipertensi sekunder..

Setelah anamnesis yang dilakukan adalah pemeriksaan fisis termasuk indeks massa tubuh dan pemeriksaan tekanan darah. Pemeriksaan fisis khususnya pada sirkulasi dan jantung : HR/ritme/karakteristiknya, *jugular venous pressure* (JVP), apex jantung, bunyi jantung tambahan, adanya ronchi, edem perifer, bruit carotis, abdominal, femoral. Pemeriksaan kelenjar tiroid, ginjal juga diperlukan. Pemeriksaan tekanan darah mengikuti petunjuk yang terdapat pada gambar 1. Setelah itu pemeriksaan dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang laboratorium (elektrolit dan biomarker jantung) dan EKG (Unger *et al.*, 2020) (Mancia *et al.*, 2018).

Setelah menegakkan diagnosis sebaiknya dilanjutkan dengan melakukan klasifikasi risiko berdasarkan HMOD dan riwayat penyakit sebelumnya seperti pada tabel di bawah ini

Faktor Risiko, HMOD atau penyakit	Tinggi-Normal SBP 130-139 DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 DBP 90-99	Grade 2 SBP \geq160 DBP \geq100	
Tidak ada faktor risiko	Rendah	Rendah	Sedang	Tinggi
1 atau 2 faktor risiko	Rendah	Sedang	Tinggi	
\geq 3 faktor risiko	Rendah	Sedang	Tinggi	Tinggi
HMOD, CKD grade 3, Diabetes mellitus, Penyakit kardiovaskuler	Tinggi			

Tabel 4. Klasifikasi risiko hipertensi jika ditinjau dari faktor risiko, HMOD dan riwayat penyakit (Unger *et al.*, 2020)

2.1.6 Tatalaksana

Tatalaksana pada hipertensi menurut *International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guideline 2020* berprinsip pada tiga focus utama yaitu modifikasi gaya hidup, pengobatan farmakologis, kepatuhan berobat antihipertensi. Modifikasi gaya hidup juga menjadi tatalaksana utama pada pasien hipertensi menurut *The Joint National Committee 8*. Modifikasi gaya hidup juga dapat meningkatkan efek terapi pada pengobatan antihipertensi. Berikut hal-hal yang termasuk modifikasi gaya hidup yaitu :

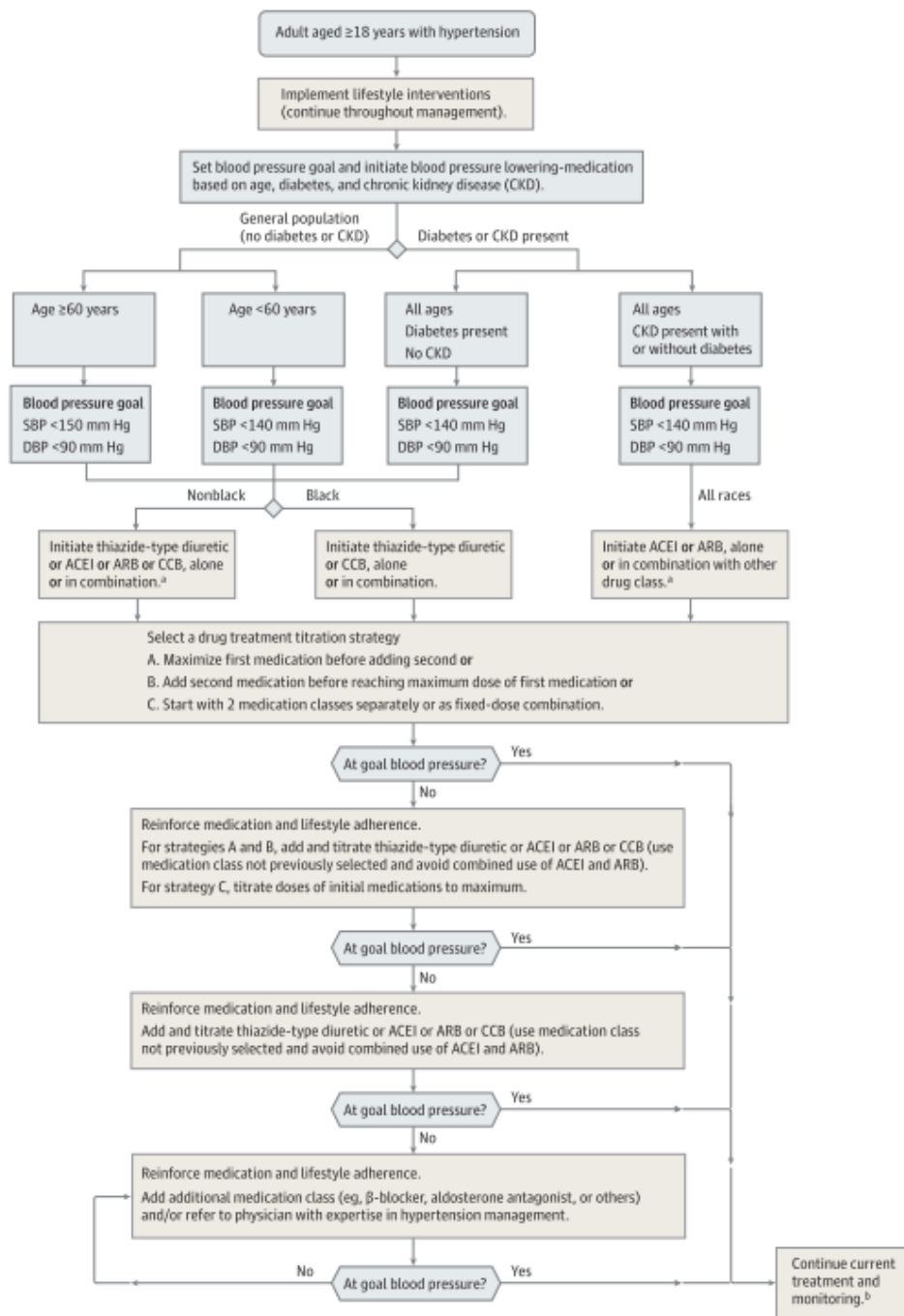
Reduksi penggunaan garam	Terdapat bukti yang kuat yang berhubungan dengan tingginya <i>intake</i> garam dan peningkatan tekanan darah. Mereduksi penggunaan garam saat menyiapkan makanan.
Makanan yang sehat	Memakan makanan yang kaya akan gandum, buah, sayuran, <i>polyunsaturated fats</i> dan produk susu dan mngurangi konsumsi makanan tinggi gula, <i>saturated fat</i> dan <i>transfat</i> , seperti diet DASH (<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>). Meningkatkan konsumsi sayuran yang memiliki kandungan nitrat tinggi dapat menurunkan tekanan darah, seperti sayuran berdaun dan buah bit. Makanan lainnya yang mengandung magnesium dan tinggi kalium seperti alpokat, kacang, biji-bijian, dan tahu
Minuman yang sehat	Konsumsi sedang kopi, teh hijau dan hitam. Minuman yang bermanfaat seperti teh hibiscus, jus pomegranate, jus bit, dan coklat
Konsumsi alkohol sedang	Terdapat hubungan asosiasi positif antara konsumsi alcohol, tekanan darah, prevalensi

	<p>hipertensi, dan risiko penyakit kardiovaskular. Konsumsi alcohol dibatasi hingga dua gelas standar untuk laki-laki dan 1.5 untuk perempuan (10g alcohol/<i>standard drink</i>). Hindari minum yang berlebihan.</p>
Penurunan berat badan	<p>Kontrol berat badan diindikasikan untuk menghindari obesitas. Pasien dengan obesitas sentral harus ditatalaksana menggunakan etnis spesifik untuk IMT dan lingkaran pinggang yang sesuai. Secara alternatif, lingkaran pinggang-tinggi rasio <0.5 direkomendasikan untuk semua populasi.</p>
Paparan rokok	<p>Merokok merupakan faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskuler, COPD, dan kanker. Perokok sebaiknya dirujuk ke program untuk berhenti merokok.</p>
Kegiatan fisik reguler	<p>Studi menunjukkan bahwa Latihan aerobik dan resisten yang reguler dapat memberi manfaat dalam pencegahan hipertensi. Latihan intensitas sedang aerobik seperti jalan, <i>jogging</i>, bersepeda, yoga atau berenang selama 30 menit tiap 5-7 hari per minggu atau HITT (<i>High Intensity Interval Training</i>) yang dapat memberikan aktivitas intens yang tinggi dalam periode yang singkat. Latihan kekuatan juga dapat menurunkan tekanan darah. Latihan kekuatan/tahanan dapat dilakukan 2-3 hari tiap minggu</p>

Mengurangi stress dan meningkatkan mindfulness	Stres kronik berkepanjangan berhubungan dengan peningkatan tekanan darah di kemudian hari. Stres harus dikurangi dan meditasi dapat dilakukan sebagai kegiatan harian
---	---

Tabel 5. Rincian modifikasi gaya hidup (Unger et al., 2020).

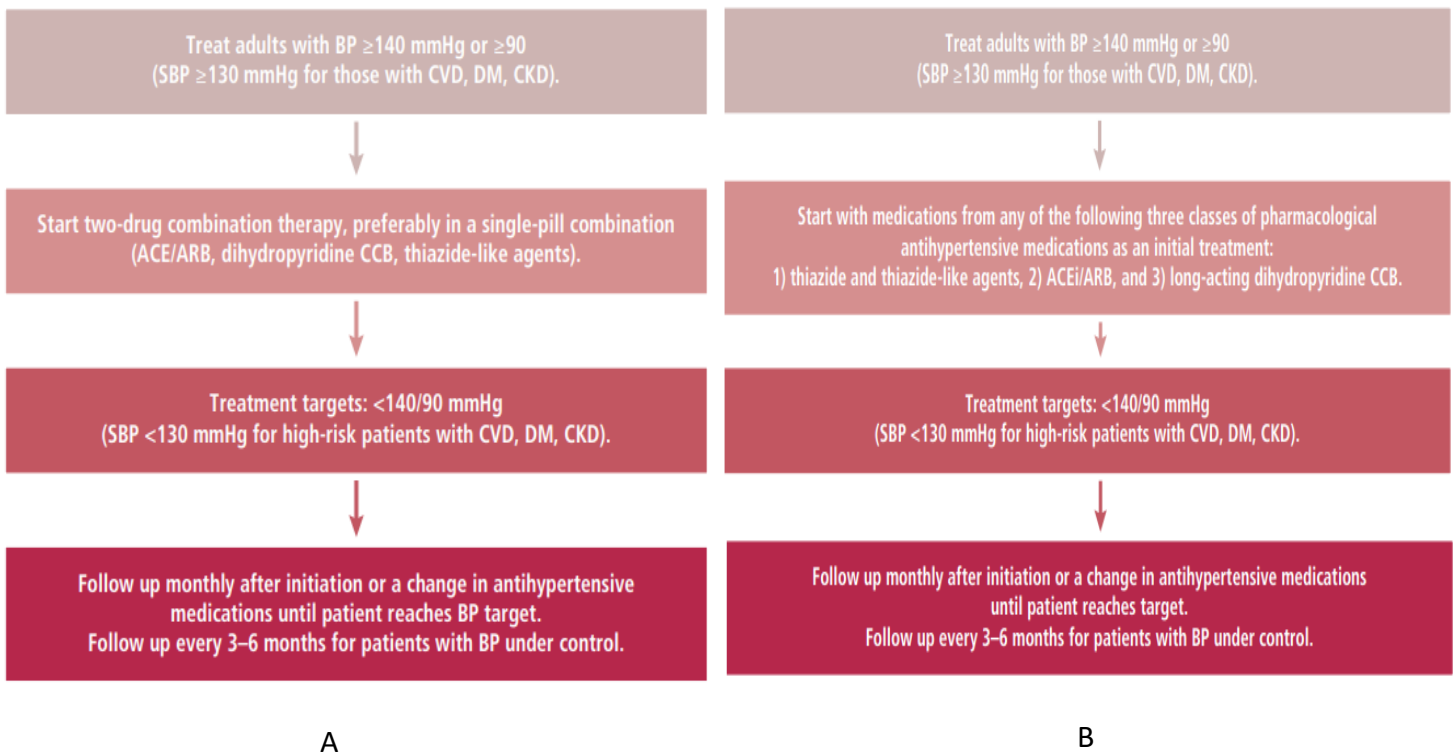
Setelah dilakukan modifikasi gaya hidup, terdapat algoritme pemberian obat antihipertensi. Ditinjau dari usia dan komorbid lainnya seperti pasien dengan CKD maupun diabetes mellitus berdasarkan *The Eight Joint National Committee* (JNC 8) algoritme pemberian obat antihipertensi mengikuti bagan di bawah ini :



Gambar 5. Algoritma penanganan hipertensi JNC 8 (James *et al.*, 2014)

Pada JNC 8 mencantumkan untuk pemberian antihipertensi diinisiasi jika pasien ≥ 18 tahun dengan hipertensi dan sudah melakukan modifikasi gaya hidup sehat, kelompok ini kemudian dibagi menjadi kelompok dengan penyakit penyerta (DM maupun CKD) atau tanpa penyakit penyerta. Pada populasi umum tanpa penyakit penyerta kelompok ini dibagi menjadi ≥ 60 tahun atau < 60 tahun. Pembagian ini bertujuan untuk memonitoring target tekanan darah mereka dimana pada usia < 60 tahun lebih rendah untuk pengukuran sistolnya yaitu < 140 mmHg sedangkan untuk diastolnya tidak ada perbedaan yaitu < 80 mmHg. Pada pasien dengan penyakit penyerta target tekanan darahnya yaitu $< 140/90$ mmHg. Pemilihan obat antihipertensi awal yang digunakan pada JNC 8 dapat diberikan *diuretic thiazide*, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) atau *Calcium Channel Blocker* (CCB) namun untuk etnis negroid inisial terapi dimulai dari CCB atau *diuretic thiazide* (James et al., 2014).

Berbeda dengan guideline yang dikeluarkan oleh WHO tahun 2021 pada *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. Inisial terapi pasien dengan hipertensi dapat dimulai dengan pemberian *single-pill combination* ACEI/ARB dan CCB (pada gambar 6 A) namun jika obat tersebut tidak tersedia dapat dimulai dengan salah satu dari ketiga kelas obat antihipertensi ACEI/ARB, *diuretic thiazide*, CCB non dihidropiridin (pada gambar 6B). Pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler, DM, maupun CKD pengobatan dapat dimulai Ketika tekanan darah $\geq 130/90$ mmHg (WHO, 2021a).



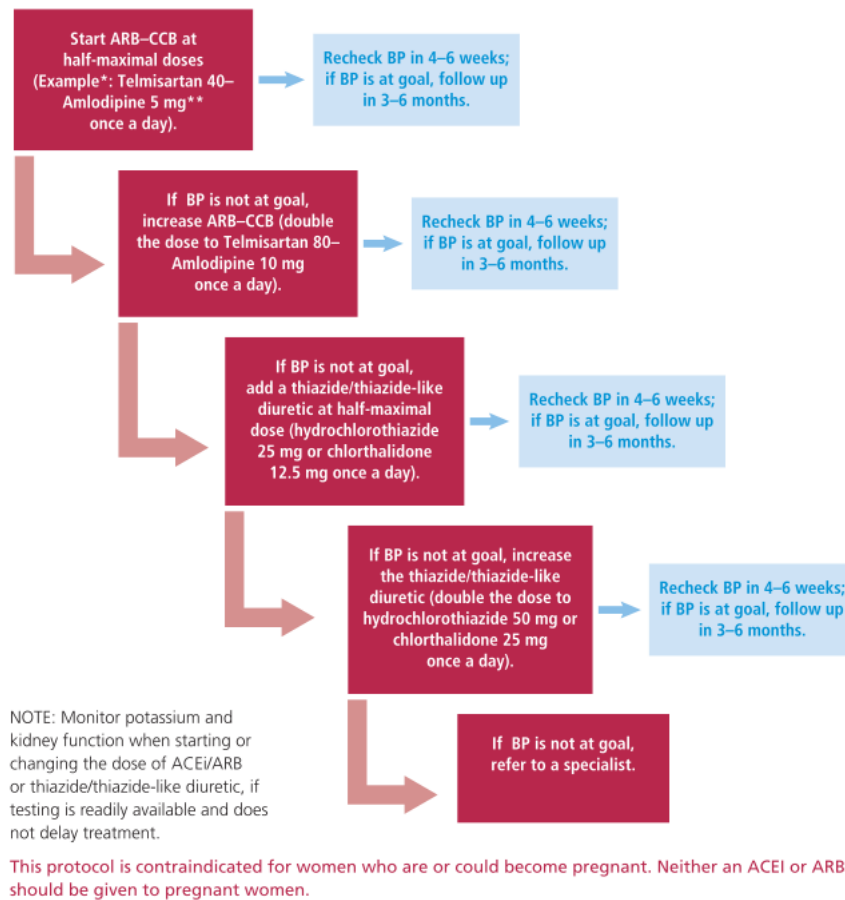
Gambar 6. (A) strategi *single-pill combination*, (B) monoterapi

Adapun jenis dan sediaan obat yang digunakan tercantum dalam tabel 6. Prinsip terapi pada hipertensi yaitu *start low go slow* sehingga pemberiannya dimulai dari dosis rendah yang memberikan efek terapi pada pasien (WHO, 2021a) (James *et al.*, 2014). Selain pemberian antihipertensi pemantauan dan kepatuhan berobat pasien juga menjadi hal yang penting. Waktu monitoring tekanan darah pasien dapat dikontrol tiap bulan hingga 3-6 bulan dalam melihat respon terapi (Gambar 7) (WHO, 2021a).

Table 4. Evidence-Based Dosing for Antihypertensive Drugs

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 6. Dosis dan sediaan obat antihipertensi (James *et al.*, 2014)



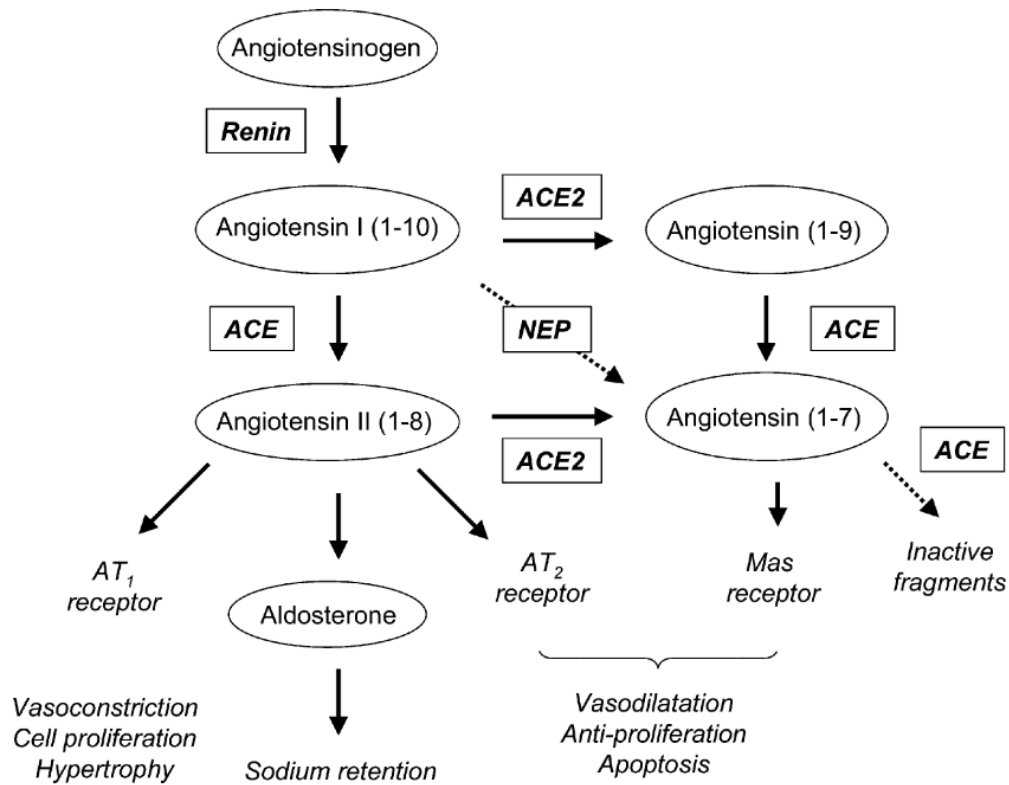
Gambar 7. Monitoring respon terapi antihipertensi dan kriteria merujuk (WHO, 2021a)

2.2 Angiotensin-Converting Enzyme 2

2.2.1 Angiotensin-converting enzyme 2 pada Jalur Renin-angiotensin-aldosteron

Sistem RAA merupakan suatu regulator utama pada fungsi kardiovaskular dan ginjal termasuk kontrol tekanan darah (Hamming, *et al* 2007). Konsep klasik dari sistem ini adalah efek utama dari sistem RAA yaitu angiotensin II (Ang II) yang bekerja pada reseptor tipe 1 Ang II (AT₁R) dan reseptor tipe 2 Ang II (AT₂R) untuk memediasi fungsi utama pada vaskuler dengan cara sekresi aldosterone dari adrenal. Sistem ini tidak hanya mengatur

tentang keseimbangan homeostatis dan fungsi kardiovaskuler, namun juga fungsi dan jejas yang dapat terjadi pada berbagai organ termasuk paru-paru. Ang II terbentuk dari dipeptidyl-karboksiptidase ACE, yang melekat pada Ang I untuk memproduksi Ang II. Sebagai jalur *counter regulator* dalam RAA, komponen yang dilibatkan yaitu ACE2 (mono-karboksiptidase), angiotensin 1-7 (Ang 1-7), dan reseptor Mas (MasR) yang mengimbangi aksis AngII-AT₁R (Kreutz *et al.*, 2020).



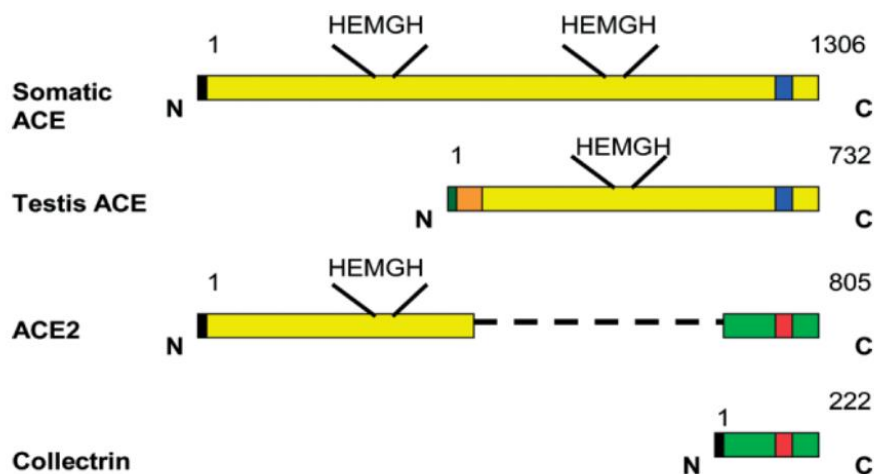
Gambar 8. ACE2 pada sistem RAA (Hamming *et al*, 2007)

ACE2 kemudian mengkonversi Ang II menjadi Ang 1-7 dan Ang I menjadi Ang 1-9 yang lebih rendah efisiensinya. Ang 1-9 juga dikonversi menjadi Ang 1-7 menggunakan ACE yang keberadaannya seperti inhibitor kompetitif, sehingga kadar Ang II menurun. Efek yang kemudian muncul akibat aktivasi AT₂R dapat berkontribusi untuk menjaga efek dari Ang 1-9. ACE2 menginduksi vasodilatasi dengan cara mengurangi efek Ang II dan

meningkatkan sintesis Ang 1-7 (Hamming, *et al*, 2007) (Patel *et al.*, 2017). Ang 1-7 berikatan dengan MasR dan melepaskan *nitric oxide* dan aktivasi sensitivitas barorefleks, beberapa efek lainnya yang mencegah jejas jaringan pada sistem kardiovaskuler, ginjal, dan organ lainnya (Kreutz *et al.*, 2020).

2.2.2 Perbedaan ACE dan ACE2

Pada manusia, transkripsi dari gen ACE tunggal dengan *tissue-specific promoters* menghasilkan dua bentuk isform yang disebut *somatic ACE* (sACE) dan *testicular ACE* (tACE) (Hamming *et al*, 2007).



Gambar 9. Perbedaan struktur domain ACE, ACE2, dan collectrin. Setiap protein adalah membrane protein integral tipe I dengan *cleaved signal peptide* (hitam), *ectodomain N-terminal* (kuning), domain trnasmembran (biru pada ACE, merah pada ACE2 dan collectrin), dan domain *C-terminal*. (Hamming *et al*, 2007)

Isoform tACE secara eksklusif ditemukan di sel germinal laki-laki sedangkan sACE terekspresi secara luas dan ditemukan di permukaan endotel, epitel, neuroepitel dan sel-sel imun. Selain tACE dan sACE, manusia juga mengekspresikan suatu homolog ACE disebut ACE2. ACE2 diekspresikan pada hampir seluruh sel dan jaringan tubuh pada membrane protein integral I dan dapat terlarut akibat *Action of a Disintegrin and*

Metallopeptidase (ADAM-17). Ekspresi kadar ACE2 ditemukan tinggi pada usus halus, testis, ginjal, jantung, tiroid, dan jaringan lemak. Kadar sedang pada paru, colon, liver, kandung kamih, dan kelenjar adrenal. Kadar paling rendah pada darah, lien, sumsum tulang, otak, pembuluh darah dan otot (Lubbe *et al.*, 2020).sACE memiliki dua sisi aktif HEMGH sedangkan tACE dan ACE2 hanya memiliki satu sisi. Ektodomain dari ACE2 lebih mirip dengan sACE sedangkan *juxtamembrane stalk* dan domain sitoplasma transmembrane lebih mirip dengan collectrin (Hamming, ME Cooper, BL Haagmans, NM Hooper, R Korstanje, ADME Osterhaus, W Timens, AJ Turner, 2007). ACE2 memiliki domain *N-terminal peptidase* dengan tujuh potensial *N-linked glycosylation sites* yang memberikan karakteristik pada motif *zinc binding-HEMGH* pada M2 metalloproteases (Lubbe *et al.*, 2020).

Domain 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 (Patel *et al.*, 2017)

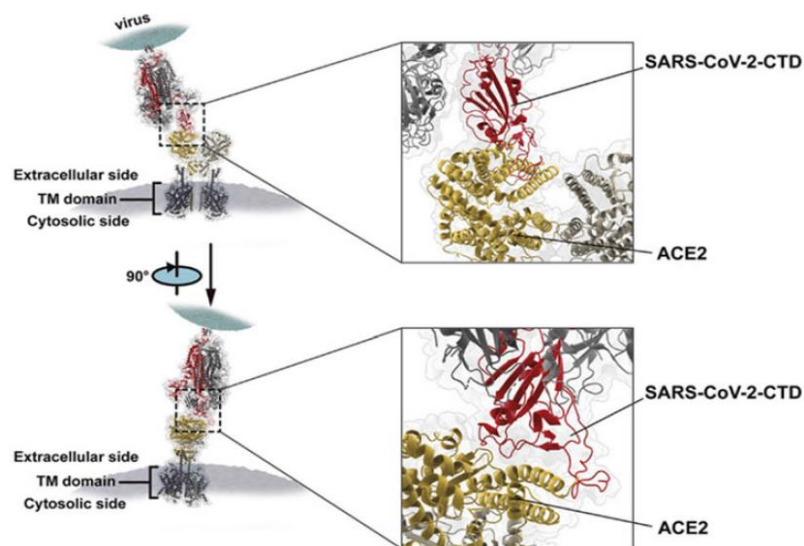
Variabel	ACE	ACE2
Struktur	Dipeptidyl-karboksipeptidase	monokarboksipeptidase
Fungsi	Mengkonversi : Angiotensin I menjadi Angiotensin II Angiotensin 1-9 menjadi angiotensin 1-7 Angiotensin 1-7 menjadi fragmen inaktif	Mengkonversi : Angiotensin I menjadi angiotensin 1-9 Angiotensin II menjadi angiotensin 1-7
Efek	Menimbulkan efek vasokonstriktor akibat Angiotensin II, dan mempercepat senyawa pro-vasodilator terdegradasi	Menimbulkan efek vasodilator

Tabel 7. Perbedaan ACE dan ACE2 (Hamming *et al.*, 2007) (Hall, 2017)

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 and Zaidi, 2020). Reseptor ACE2 tersebar hampir pada seluruh organ manusia (Babadaei et al., 2020) dan juga merupakan viral entry dari virus penyebab COVID-19 (Mason, 2020) (Bosso et al., 2020). Salah satu faktor yang mempengaruhi ikatan protein S (spike) virus dipengaruhi juga oleh Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) yang sangat banyak ditemukan di paru-paru dan ileum (Vaduganathan et al., 2020).



Gambar 10. Struktur protein ACE2 yang berikatan dengan SARS-COV2 (Babadaei et al., 2020)

Gambar di atas memberikan visualisasi bahwa *viral entry* membutuhkan dua faktor yang bergantung pada ACE2 dan TMPRSS2, koekspresi dari dua protein ini penting untuk menunjukkan tingkat infeksius. Kedua protein ini paling banyak diekspresikan di sel epitel saluran napas yang berpotensi menularkan antara individu. Penyebaran ekstraspiratori juga dapat dicegah

dari saluran cerna dan organ lain. Terdapat penelitian ditemukan SARS-COV-2 pada feces atau rektal swab pada pasien COVID-19 (Kreutz *et al.*, 2020).

2.3.2 Efek Infeksi SARS-COV-2 terhadap ACE2

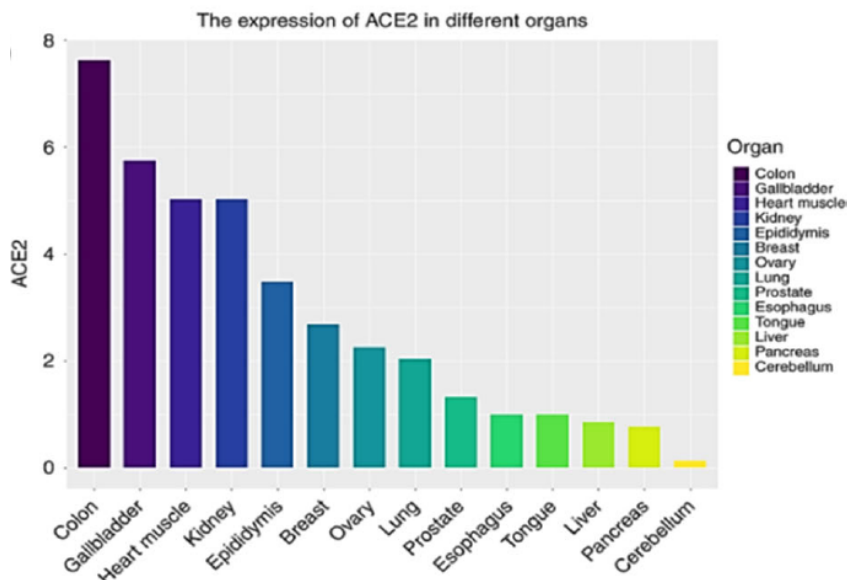
Pada penelitian yang dilakukan oleh Kuba *et al.* pada tahun 2005 mendemonstrasikan bahwa injeksi virus SARS-COV dan injeksi protein spike SARS-COV dapat mereduksi ekspresi ACE2 dan *down-regulation* dari ACE2 dapat menyebabkan perburukan pada kegagalan paru. Ketika SARS-COV-2 berikatan dengan ACE2, virus ini akan memblok aktivitas ACE2 sehingga dapat menyebabkan reduksi ekspresi enzim ini pada membrane. Hal ini akan mengganggu keseimbangan sistem RAA (Beyerstedt, Casaro and Rangel, 2021).

Akan terjadi *downregulation* ACE2 yang menyebabkan ketidakseimbangan ACE/ACE2 dan peningkatan aksis ACE/Ang II/AT₁R melalui aktivasi patologis, menyebabkan peningkatan Ang II yang dapat meningkatkan vasokonstriksi dan penurunan Ang (1-7)-*mediated vasodilatation*. 10 Sistem Kalikrein-kinin (KKS) yang akan mengimbangi RAA, bekerja dengan cara mereduksi tekanan darah sistemik dan membuat *reactive oxygen species* yang berperan penting mencegah kerusakan organ pada jantung dan ginjal (Nour-Eddine Rhaleb, Xiao-Ping Yang, 2011) (Beyerstedt, Casaro and Rangel, 2021).

Keseimbangan RAA dan KKS mempengaruhi tekanan darah, sensitivitas garam, volume darah yang bersirkulasi, tonus vaskuler, dan natriuresis dengan cara mereduksi reabsorpsi natrium di tubular melalui aktivasi *epithelial sodium channel* (ENaC) melalui bradikinin. Efek dari *downregulation* ACE2 akibat infeksi SARS-COV-2 meningkatkan bradykinin yang akan mengaktivasi bradykinin (B) 2 reseptor untuk membuat vasokonstriksi. Disfungsi RAA dan KSS dapat mengaggregasi progresifitas penyakit COVID-19 khususnya selama pelepasan *cytokine storm* (Karmouty-quintana, Thandavarayan and Keller, 2020).

2.4 ACE2 pada Paru dan Hubungannya dengan COVID-19

Gen ACE2 memiliki Panjang 39.98 kb pada genomic DNA dan memiliki 18 exon. Terletak pada kromosom X di posisi Xp22 (Devaux, Rolain and Raoult, 2020). ACE2 terdistribusi hampir seluruh organ dengan proporsi paling besar pada colon sesuai gambar 9. Pada jaringan paru ekspresi reseptor ini sangat tinggi di epitel alveolar, epitel bronchial, endothelium dan sel otot polos pembuluh darah pulmonal dengan jumlah yang hamper sama (Xudong et al., 2006). Ekspresi gen receptor ini ditemukan tinggi pada kelompok usia dewasa muda (Xudong et al., 2006), penderita diabetes, perokok kronis (Smith et al., 2020), dan pasien COVID-19 yang memiliki komorbid seperti hipertensi, diabetes, penyakit serebrovaskular, penyakit paru obstruktif kronis, dan penyakit jantung koroner (Pinto et al., 2020). Sedangkan keadaan yang membuat ekspresi gen ini rendah seperti pada pasien diabetes yang mengalami nefropati (Reich et al., 2008).



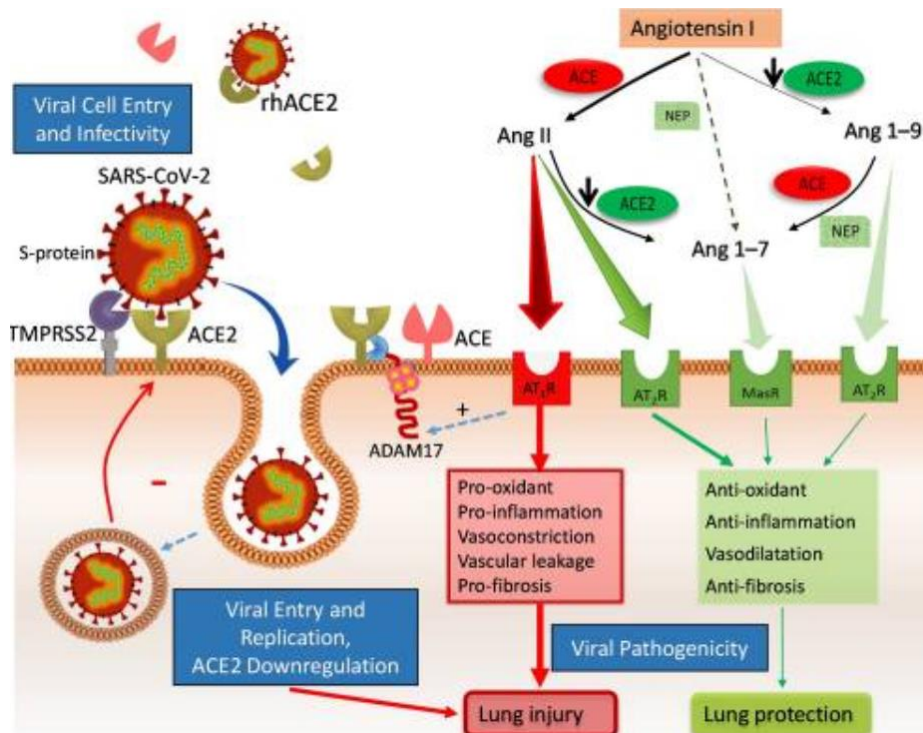
Gambar 11. Ekspresi ACE2 pada berbagai macam organ data diambil dari FANTOM5 CAGE (Functional Annotation of The Mammalian Genome Cap Analysis of Gene Expression) (Babadaei et al., 2020).

Salah satu komplikasi pada COVID-19 yaitu ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). Pada penelitian yang menginduksi ARDS dengan

lipopolisakarida ditemukan perbedaan ekspresi ACE2 pada mencit yang mengalami defisiensi ACE2/*knockout* dibandingkan dengan kontrol (Specht, Moll and Woensel, 2011). ACE2 berperan dalam progresivitas ARDS berdasarkan aktivitas ACE pada cairan *bronchoalveolar lavage* yang secara signifikan ditemukan meningkat, respon ekspresi angiotensin II juga meningkat sedangkan ACE2 dan Ang (1-7) menurun. Dibandingkan pada mencit yang mengalami defisiensi gen ACE2, gejala ARDS pada mencit yang diberikan ARB atau mencit dengan defisiensi gen ACE2 dengan *knock-out* ACE memiliki gejala lebih ringan. Hal ini mendukung temuan paru pada mencit dengan delesi AT₁R tidak terlalu berat dibandingkan mencit yang defisiensi AT₂R (lebih berat). Sehingga pada ARDS, tingginya ekspresi kadar ACE, Ang II, dan AT₁R meningkatkan gejala jejas pada paru, sedangkan ACE2 dan AT₂R memperbaiki gejala. Sehingga ACE2 yang memiliki efek proteksif pada paru dan *downregulation* pada ACE2 berhubungan dengan tingkat keparahan dari jejas paru. (X. Zhang *et al.*, 2020).

Menurut Kreutz *et al.* pada tahun 2020 potensi terjadinya kerusakan paru lebih berat jika terjadi blok ikatan antara ACE2 dan TMPRSS2 melalui mekanisme mengganggu keseimbangan aksis Ang II-AT₁R. Hal ini akan memperberat patogenesis SARS-COV02, meningkatkan jejas pada paru. Suatu larutan dari ACE2 manusia-*rhecombinant* ACE2 (rhACE2) diprediksi dapat menjadi suatu terapi melalui pendekatan penghentian umpan interaksi antara SARS-COV-2 dengan ACE2 sehingga *viral entry* menurun seperti pada gambar 10 (Kreutz *et al.*, 2020).

Adapun penelitian yang dilakukan oleh Pinto *et al.* pada tahun 2020 ditemukan ekspresi ACE2 meningkat pada paru pasien dengan komorbid yang berhubungan dengan tingkat keparahan dari COVID-19. Pada penelitian tersebut mengambil subjek pasien yang meninggal akibat COVID-19 dengan komorbid hipertensi, diabetes mellitus dan *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD). Temuan ini menunjang bahwa pasien dengan komorbid memiliki peluang terjadinya COVID-19 yang lebih berat (Pinto *et al.*, 2020).



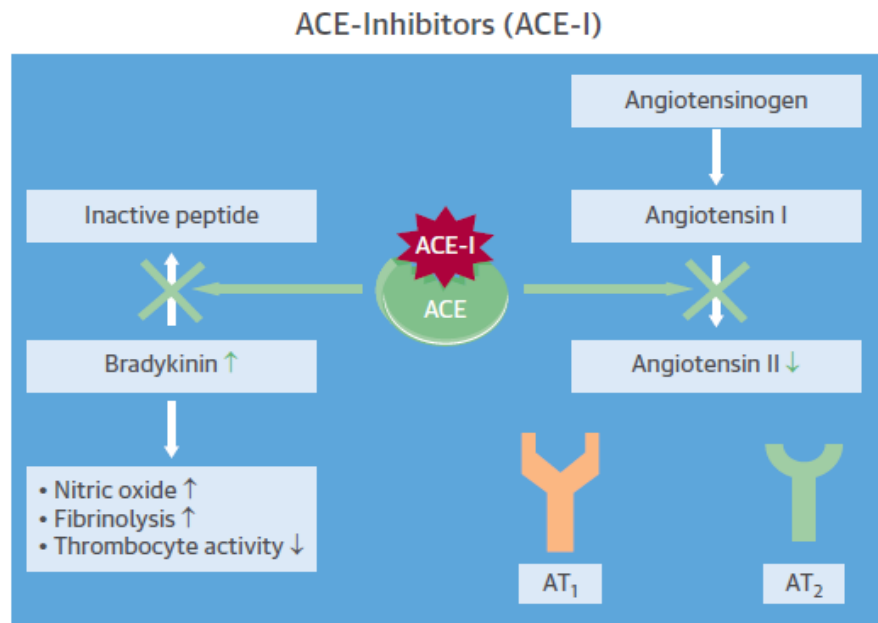
Gambar 12. Interaksi antara SARS-COV-2, sistem RAA, potensi patogenesis virus pada paru dan potensi rhACE2 pada SARS-COV-2 (Kreutz et al., 2020)

2.5 Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

2.5.1 Mekanisme Kerja ACEI

Pada akhir abad ke-19, sistem renin-angiotensin berkembang hingga sekarang baik dari segi identifikasi, dan karakteristik fungsionalnya. Bermula pada tahun 1965 seorang farmakologis Sergio Ferreira dan John Vane di departemen Royal College of Surgeons di London meneliti tentang efek bradykinin (yang dihasilkan dari venom ular) pada sirkulasi, fellow yang lain Kevin Ng menggunakan sampel yang sama untuk melihat prekursor inaktif biologi Angiotensin I (*decapeptide*) dan vasoaktif endogen plasma. Penelitiannya mendapatkan hasil bahwa angiotensin II yang melawati sirkulasi

pulmonal tidak menjadi inaktif, namun angiotensin I terkonversi menjadi angiotensin II (Bakhle, 2020).



Gambar 13. Efek ACEI sebagai agen antivasoaktif (Messerli *et al.*, 2018).

Ketika tekanan arterial dideteksi rendah pada arteriole afferent, sel jukstaglomerular akan mensintesis Renin (senyawa inaktifnya disebut prorenin). Renin tidak termasuk dalam agen vasoaktif, sebagai salah satu jenis enzim dia akan melakukan reaksi dengan suatu globulin yang disebut substrat renin (angiotensinogen) untuk melepaskan 10-asam amino peptide, angiotensin I. Renin bertahan dalam darah 30 menit hingga sejam dan akan membuat pembentukan angiotensin I (Hall, 2017).

Mekanisme kerja dari ACEI menghambat konversi Angiotensin I (AT1) menjadi Angiotensin II (AT2). Menurunnya produksi Ang II menyebabkan natriuresis, menurunkan tekanan darah, dan mencegah terjadinya remodeling dari otot polos dan miosit jantung. Penurunan tekanan arterial dan vena dapat menurunkan preload dan afterload (Herman LL, Padala SA, Ahmed I, 2021). Enzim ini juga akan menyebabkan konsentrasi bradikinin akan meningkat dengan menghambat bradikinin menjadi senyawa inaktif sehingga efeknya

sebagai vasodilator akan meningkatkan pelepasan *Nitric Oxide*, menurunkan aktivitas trombosit, dan peranan lainnya meningkatkan fibrinolisis (Messerli *et al.*, 2018). Adapun senyawa AT2 yang memiliki efek vasokonstriktor kuat dengan cara meningkatkan total resistensi perifer dan menurunkan ekskresi natrium dan air pada ginjal akan meningkatkan tekanan darah (Hall, 2017). Selain sebagai obat hipertensi, ACEI juga diindikasikan pada penyakit kardiovaskuler termasuk gagal jantung, sindrom coroner akut, sindrom nefrotik, dan diabetes (Herman LL, Padala SA, Ahmed I, 2021).

Pada review Heran *et al.*, 2008 yang membandingkan efikasi perbedaan jenis-jenis ACEI (Ramipril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, dan quinapril) tidak ada perbedaan bermakna dalam menurunkan TD. Dosis awal yang direkomendasikan sudah cukup menurunkan TD pada 60-70% pasien. Penurunan hingga dibawah target TD tidak lebih superior dibanding penurunan hingga target TD dalam menurunkan mortalitas kardiovaskuler (Saiz *et al.*, 2020).

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 8. Jenis dan sediaan obat ACEI (James *et al.*, 2014)

Secara umum ACEI dibagi menjadi tiga kelompok yaitu sulfidril, *dicarboxylic*, dan *phosphorus*. Kelompok sulfidril yaitu captopril yang dosis hipertensinya yaitu 25 mg dapat diminum dua kali hingga tiga kali sehari maksimal 450 mg. Untuk terapi gagal jantung 6.25 mg tiga kali sehari, dengan dosis maksimum 450 mg. Pada kelompok *phosphorus* yaitu fosinopril dengan dosis hipertensinya 10 mg dapat ditingkatkan dosisnya hingga 80 mg. Dapat dibagi menjadi dua dosis setiap hari untuk menjaga kontrol tekanan darah.

Terapi gagal jantung yaitu 5 hingga 10 mg dengan dosis maksimal 40 mg. Pada kelompok *dicarboxylic* dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

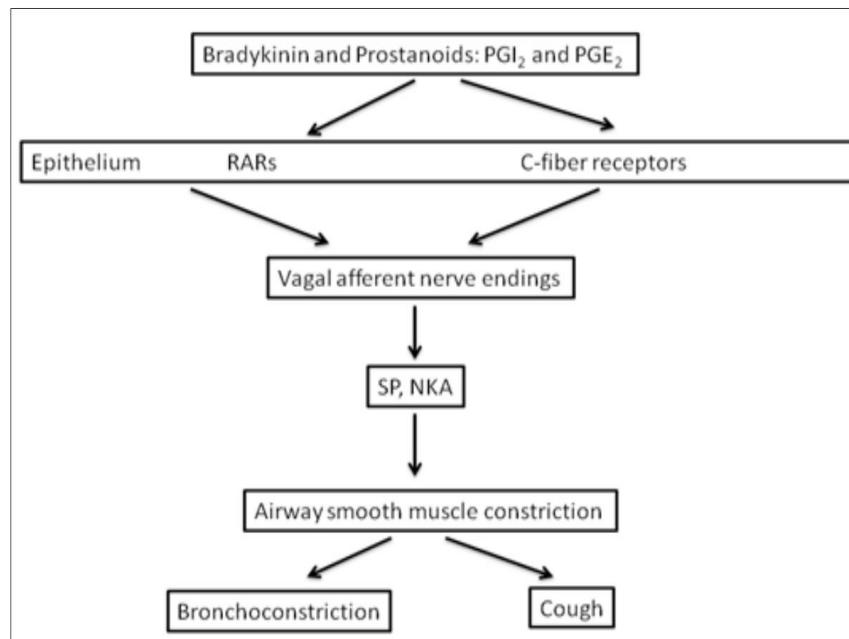
Ace-Inhibitor Dosing	Hypertension Therapy		Heart Failure Therapy	
	Initial (daily dosing unless specified)	Maximum/day	Initial (daily dosing unless specified)	Maximum/day
Benzapril (Lotensiin)	10 mg	80 mg	---	----
Enalapril (Vasotec, Epaned)	5 mg	40 mg	2.5 mg	40 mg
Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10 mg	80 mg	2.5-5 mg	40 mg
Moexipril (Univasc)	7.5 mg	30 mg	----	-----
Perindopril (Aceon)	4 mg	16 mg	2 mg	16 mg
Quinapril (Accupril)	10-20 mg	80 mg	5 mg bid	40 mg
Ramipril (Altace)	2.5 mg	20 mg	1.25-2.5 mg bid	10 mg
Trandolapril (Mavik)	1-2 mg	8 mg	1 mg	4 mg

Tabel 9. Jenis sediaan *dicarboxylic* dan dosis terapi untuk hipertensi (Herman LL, Padala SA, Ahmed I, 2021)

2.5.3 Efek Samping ACEI

Antihipertensi ACEI yang menghambat konversi angiotensin I menjadi II dapat memberikan beberapa efek yaitu potensi hiperkalemia, produk bradykinin yang berlebih, dan efek jangka panjang dapat menurunkan aktivitas sistem saraf simpatis. (Haralambos Gavras, 1988). ACEI dapat menyebabkan supresi parsial dari aldosteron sehingga sekresi K⁺ di tubulus kolektif korteks ginjal menurun. Hal ini menyebabkan kalium yang akan diekskresi menurun (Herman LL, Padala SA, Ahmed I, 2021) (Hall, 2017). Jika pasien memiliki riwayat gangguan ginjal dan atau diabetes, menggunakan diuretic hemat kalium atau penggunaan suplemen kalium dapat menyebabkan keadaan hiperkalemia (Herman LL, Padala SA, Ahmed I, 2021). Insidens hiperkalemia pada pasien yang mengonsumsi ACEI adalah 3.3% (Yılmaz, 2019)

Produk bradykinin dan substansi P normalnya akan dihancurkan oleh ACE, namun akibat adanya inhibisi enzim ini oleh ACEI degradasi tersebut berkurang dan terjadi akumulasi kedua zat tersebut pada saluran napas atas dan bawah. Bradykinin menstimulasi prostaglandin dan bersama-sama akan menstimulasi konstriksi otot polos pada saluran napas sehingga terjadi batuk dan bronkokonstriksi. Pada studi cohort, 19% pasien yang menggunakan ACEI menghentikan pengobatannya akibat alasan ini. (Yilmaz, 2019)



Gambar 14. Mekanisme bradykinin menginduksi batuk (Yilmaz, 2019)

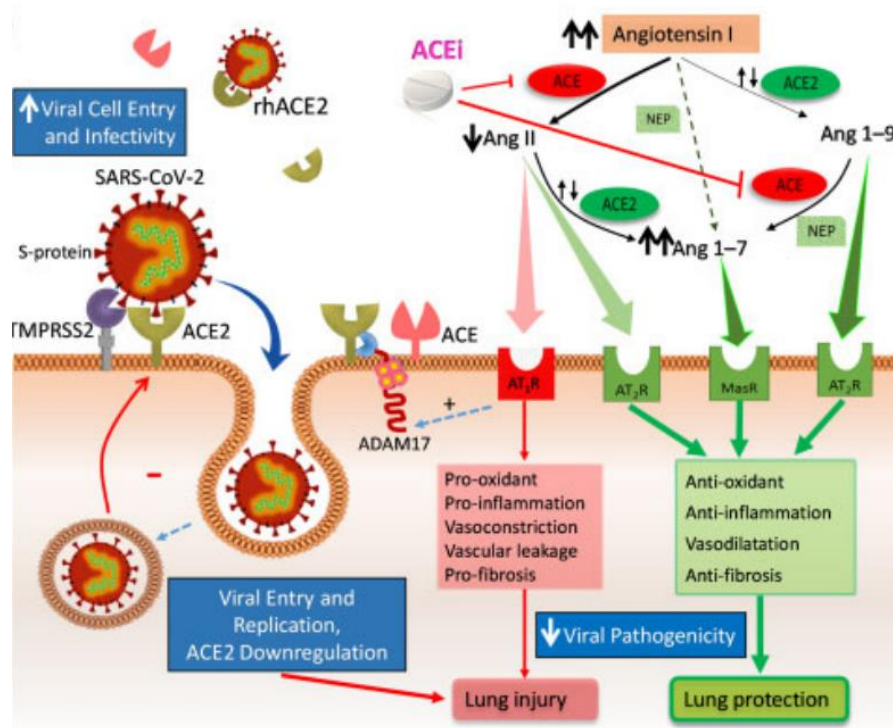
Selain efek batuk yang ditimbulkan oleh bradykinin suatu kegawatdaruratan medik dapat terjadi yaitu angioedema. Kondisi ini dapat terjadi akibat penurunan degradasi bradykinin sehingga terjadi penumpukan zat tersebut. Gejala klinisnya terlihat bengkak pada wajah, bibir, lidah, uvula, dan saluran napas atas. Kejadian ini sangat jarang terjadi hanya 0.1 hingga 0.7% dari pasien yang menggunakan ACEI (Montinaro and Cicardi, 2020).

2.5.4 ACEI sebagai Antihipertensi pada COVID-19

Pemberian ACEI yang regular akan meningkatkan ekspresi ACE2 (Pranata et al., 2020) adapun efek yang timbul pada pemberian ACEI pada pasien COVID-19 berupa penurunan terjadinya risiko mortalitas (Gao et al., 2020) dan penurunan nilai D-Dimer (Xue et al., 2020), sedangkan pada studi yang dilakukan oleh Diaz, 2021 ACEI memberikan luaran yang lebih berat dibanding kelompok yang tidak diberi ACEI/ARB pada pasien COVID dengan komorbid hipertensi dan penyakit kardiovaskuler lainnya.

Pro dan kontra pemberian dan penghentian ACEI pada pasien COVID-19 akibat peningkatan ekspresi ACE2 yang berpotensi meningkatkan pemasukan virus namun pada beberapa penelitian ekspresi ACE2 yang tinggi berperan sebagai vasodilator, antioksidan, dan antiinflamasi. Efek tersebut timbul dari Angiotensin (1-7) dari Angiotensin II. Tingginya ekspresi ACE2 bekerja sebagai feedback negative ke ACE dan membuat membuat Angiotensin (1-9) dari Angiotensin I atau Angiotensin (1-7) dari Angiotensin II. Sehingga terjadi perpindahan dari efek utama vasokonstriktor dengan Angiotensin II menjadi vasodilatasi yang mempengaruhi vascular bed (Bosso et al., 2020). Penggunaan ACEI pada pasien COVID-19 dengan hipertensi

memiliki luaran yang lebih baik (Gao et al., 2020) dari segi mortalitas dan kebutuhan perawatan ICU (Lam et al., 2020).



Gambar 15. Mekanisme ACEI pada sistem RAA dan COVID-19 (Kreutz et al., 2020)

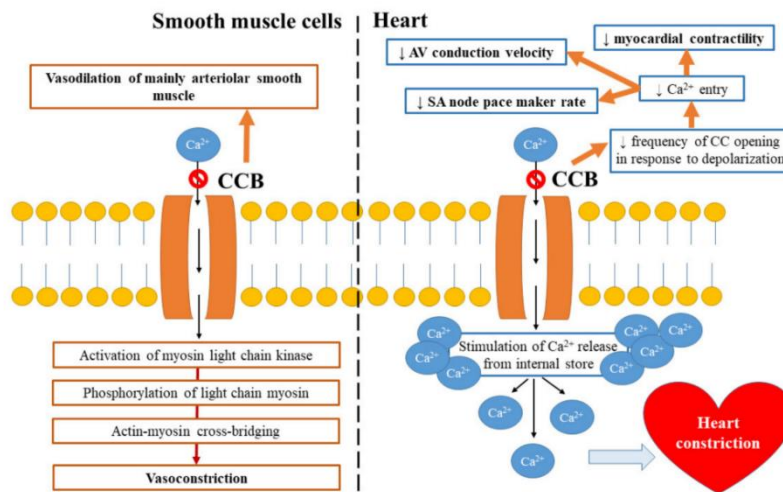
Meskipun penggunaan ACEI dapat meningkatkan ekspresi gen reseptor ACE2 (Khan and Zaidi, 2020) kelompok pasien dengan pengobatan ACEI tidak memperparah keadaan pasien COVID-19 (Kocayigit et al., 2020)(Pinto-Sietsma et al., 2020) (Gao et al., 2020) maupun kebutuhan perawatan ICU (Lam et al., 2020). Selain itu ACEI juga memberikan efek reduksi keparahan pada kelompok lansia meskipun pada kelompok dewasa umum tidak berpengaruh dibandingkan kelompok ARB, *Beta Blocker*, dan CCB (Yan et al., 2020). Sebaiknya pasien yang mendapat terapi antihipertensi baik yang RAAS inhibitor maupun non-RAAS inhibitor tidak melakukan diskontinuitas

antihipertensinya karena dapat meningkatkan risiko mortalitas lebih tinggi (Gao *et al.*, 2020).

2.6 Calcium-Channel Blocker (CCB)

2.6.1 Mekanisme Kerja CCB

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jarari *et al.* tahun 2015 golongan obat antihipertensi yang sering digunakan setelah ACEI/ARB yaitu CCB. Golongan CCB akan menurunkan resistensi vaskuler dengan cara mencegah pemasukan ion Ca^{2+} utamanya pada *channel L-type calcium* pada otot polos vaskuler (VSMC's) dan kardiak, sehingga terjadi relaksasi dan vasodilatasi (Rysz *et al.*, 2020).



Gambar 16. Mekanisme kerja CCB (Rysz *et al.*, 2020)

Golongan obat ini memiliki tiga subkelas yaitu dihidropiridin (DHPs) seperti amlodipine dan nifedipine (vaskular selektif) dan non-dihidropiridin atau fenilalkilamin seperti verapamil dan diltiazem (kardiak selektif) namun ada juga obat yang bekerja pada vaskuler dan otot jantung (benzothiazepine) (Rysz *et al.*, 2020) (Sica, 2006).

Golongan obat DHPs memblok kanal *voltage-dependent L-type* dimana L adalah singkatan dari *long-lasting* yang merujuk pada lamanya aktivasi. DHP memblok depolarisasi dari kanal kalsium VSMC's dibanding kanal kalsium miosit kardiak, sedangkan verapamil dan diltiazem memiliki selektivitas terhadap kardiak sehingga kedua obat itu lebih efektif pada otot kardiak dibanding VSMC's. Selektivitas vaskuler dari DHP karena memiliki afinitas yang tinggi dalam menginaktifkan kanal *L-type calcium* (Laurent, 2017).

CCB merupakan vasodilator untuk arteri dengan resistensi sedang. Pemberian secara akut dapat menurunkan TPR dan tekanan arteri rerata (MAP), dan dapat meningkatkan CO. Setelah pemakaian yang kronik, CO kembali ke tingkatan sebelum pengobatan, dan MAP serta resistensi vaskuler sistemik tetap rendah. Perubahan ini berhubungan dengan relaksasi dari arteri besar, sehingga kekakuan dan refleksi gelombang oleh arteri menurun dan menyebabkan turunnya tekanan sistolik sentral dan nadi (Laurent, 2017).

CCB dapat meningkatkan aliran darah coroner, yang penting pada *supply* oksigen miokard namun efek CCB dalam penggunaan atau kebutuhan (*demand*) oksigen miokard bergantung pada detak jantung pasien (HR). DHP's yang mempercepat HR, kurang efektif untuk menurunkan konsumsi oksigen miokard dibanding verapamil dan diltiazem yang menurunkan HR. Takikardia diobservasi sebagai respon dalam penurunan tekanan darah setelah pemberian DHP's melalui mekanisme aktivasi barorefleks. Verapamil dan diltiazem adalah agen bradikardi karena memiliki efek langsung inhibisi pada jaringan nodal kardiak dan selektivitas vaskular yang rendah. Paralel dengan efek langsung inhibisi pada sinus node, CCB juga melambatkan konduksi atrioventricular (AV) node. Verapamil dan diltiazem memiliki efek inotropik negatif namun efek ini tidak terlalu nampak karena dikompensasi sebagian dengan reduksi *afterload* dan efek inotropik *baroreflex-mediated* (Laurent, 2017).

2.6.2 Kelas Obat CCB

CCB dibagi menjadi tiga kelompok yaitu dihidropiridin (DHPs) seperti amlodipine dan nifedipine, non-dihidropiridin atau fenilalkilamin seperti verapamil dan diltiazem, dan benzothiazepine obat yang bekerja pada vaskuler dan otot jantung (Rysz *et al.*, 2020). Adapun dosis dan pemberian obat golongan CCB dapat mengikuti anjuran JNC 8 sesuai tabel di bawah ini :

Antihypertensive Medication	Initial Daily Dose, mg	Target Dose in RCTs Reviewed, mg	No. of Doses per Day
Calcium channel blockers			
Amlodipine	2.5	10	1
Diltiazem extended release	120-180	360	1
Nitrendipine	10	20	1-2

Tabel 10. Sediaan CCB dan dosis pemberian (James *et al.*, 2014)

2.6.3 Efek Samping Obat CCB

Golongan obat CCB termasuk dalam kategori yang dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Dosis tinggi DHP kadang-kadang dapat menyebabkan edem tungkai, nyeri kepala, *flushing*, dan takikardi. Dosis tinggi verapamil dapat menyebabkan konstipasi. Non-CHP dapat menginduksi bradikardi berat akibat gangguan pada konduksi AV dan menurunkan kontraktilitas. Sehingga, CCB khususnya kardiak selektif tidak dapat diberikan pada pasien bradikardi persisten, defek konduksi AV, atau gagal jantung sistolik. Pemberian CCB juga tidak dapat diberikan pada pasien yang menggunakan beta-blocker, karena efek verapamil dan diltiazem dapat memperberat efek blockade reseptor beta pada aktivitas elektrik dan mekanik jantung. Verapamil dan diltiazem dikontraindikasikan pada pasien dengan AV blok, disfungsi berat ventrikel kiri, dan gagal jantung. Hipertrofi gingiva juga dapat ditemukan (Laurent, 2017).

2.6.4 CCB sebagai Antihipertensi pada COVID-19

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh L. K. Zhang *et al.* pada tahun 2020 CCB dapat melakukan inhibisi *post-entry replication* dari SARS-COV-2 secara in vitro. Golongan CCB memiliki efikasi anti-inflamasi dalam

mengatur kalsium intrasel pasien dan menurunkan mortalitas pada model mencit dengan respon inflamasi berlebih. Dua mekanisme ini yaitu menghambat replikasi dan meningkatkan respon inflamasi pada pasien hal ini meningkatkan efikasinya sebagai antivirus. Mekanisme ini tidak ditemui pada golongan antihipertensi ACEI maupun ARB.

Penelitian ini diperkuat oleh penelitian Chouchana et al. pada tahun 2021 yang mendapatkan hasil kelompok pasien COVID-19 yang menggunakan CCB, memiliki mortalitas lebih rendah. Berdasarkan mekanisme CCB yang dapat mencegah infeksi dan disregulasi homeostasis kalsium. Kanal kalsium dibutuhkan oleh virus yang untuk *entry* virus, replikasi, proses perakitan dan pelepasan virion. Kalsium sangat penting untuk fusi peptida virus ke dalam sel host (Jayaseelan and Paramasivam, 2020). Maka penggunaan CCB pada pasien hipertensi dengan COVID-19 dinilai dapat menguntungkan.

Studi lain tentang efek terapi CCB pada tingkat *survival* pasien COVID-19 yang mendapatkan intubasi dan ventilator mekanik ditemukan signifikan dibandingkan pada kelompok non-CCB. Pasien yang menggunakan CCB juga ditemukan lebih rendah secara signifikan dalam penggunaan intubasi dan ventilator mekanik dibandingkan non-CCB. Pada penelitian ini dengan studi *cross sectional* di rumah sakit Brooklyn, New York sejak WHO mengumumkan pandemi hingga April 2020 (Solaimanzadeh, 2020).