

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas nilai normal, yaitu nilai sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg atau riwayat mengkonsumsi obat anti hipertensi.¹ Prevalensi hipertensi terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun, tidak hanya di Indonesia, namun juga di dunia. Prevalensi hipertensi di seluruh dunia sebanyak 1 miliar orang dan sekitar 7,1 juta kasus kematian per tahunnya. Penderita hipertensi diperkirakan akan meningkat menjadi 1,6 miliar menjelang tahun 2025.²⁻⁴

Kejadian hipertensi pada penduduk Amerika meningkat sekitar 51 % pada periode 1976–1980. Pada tahun 2000, penderita hipertensi di Amerika Serikat terdata jumlahnya sekitar 30 %, yang mendapat terapi sekitar 59 % dan pasien hipertensi terkontrol sekitar 34 %.⁵ Survei riset dasar kesehatan nasional (RISKESDAS) pada tahun 2013 menyatakan prevalensi hipertensi di Indonesia pada umur ≥ 18 tahun sebesar 25,8 %, jumlah penderita tertinggi di provinsi Bangka Belitung (30,9%), diikuti Kalimantan Selatan (30,8%), Kalimantan Timur (29,6%) dan Jawa Barat (29,4%). Prevalensi hipertensi di Indonesia yang didiagnosis tenaga kesehatan atau sedang minum obat sebesar 9,5%. Prevalensi hipertensi di Sumatera Barat sendiri mencapai 31,2% penderita.^{4,6} Prevalensi hipertensi menurut *American Heart Association* (AHA) 2017 sekitar 45,6%. Pasien yang mengkonsumsi obat antihipertensi sebanyak 53,4 % dan yang memiliki tekanan darah terkontrol sekitar 47,9 %.⁷

Beberapa faktor seperti faktor genetik dan lingkungan yang mempengaruhi tekanan darah yang masih dalam tahap penelitian. Klasifikasi hipertensi secara etiologi terdiri atas hipertensi primer (essensial) sekitar 90-95 % kasus dan hipertensi sekunder sekitar 5-10 % kasus. Pada hipertensi primer merupakan hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya dan terdapat faktor yang berperan yaitu faktor genetik yaitu pada *Renin Angiotensin System* (RAS) dan stimulasi sistem saraf simpatis serta faktor lingkungan meliputi asupan garam dalam diet yang berlebihan, obesitas, serta gaya hidup. Penyebab hipertensi sekunder meliputi penyakit parenkim Ginjal, penyakit renovaskular, aldosteronisme, feokromasitoma, sindrom cushing, kehamilan dan hipertensi yang diinduksi obat-obatan.^{8,9}

Peran RAS dalam homeostasis sistem kardiovaskuler, tekanan darah, serta keseimbangan cairan dan elektrolit sudah diketahui sejak lama. Aktivasi sistem ini secara terus-menerus akan membentuk angiotensin II (Ang II). Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, dan retensi cairan yang akhirnya mengakibatkan hipertensi. Angiotensin II terbentuk dari angiotensin I (Ang I) karena adanya peran *angiotensin converting enzyme* (ACE).¹⁰

Angiotensin II adalah hasil akhir produk fisiologis dari RAS, dan bekerja tidak hanya sebagai vasopressor yang kuat tetapi juga sebagai promotor remodeling jaringan di berbagai organ seperti jantung, arteri, dan ginjal. Peranan RAS sebagai jalur utama pembentukan Ang II pada plasma manusia tetapi bukan pada jaringan. Terdapat beberapa jalur alternatif yang menghasilkan Ang II pada jaringan manusia dan terlibat dalam remodeling pada sistem kardiovaskular. Proteinase seperti chymase, kallikrein, cathepsin G, dan elastase-2 dan ACE secara independen

berperan pada pembentukan Ang II pada jaringan manusia. Secara khusus, chymase merupakan enzim penghasil Ang II yang berperan pada jantung manusia.¹¹

Jalur non ACE yang membentuk Ang II yang mengakibatkan resistensi arteri pada pasien dengan *Congestive heart failure* (CHF) dan *Cardiovascular disease* (CVD). Pada penelitian yang dilakukan Petrie *et al* (2001), *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) saja tidak terlalu berpengaruh untuk menghambat pembentukan Ang II. *Angiotensin Converting Enzyme* menstimulasi pembentukan Ang I, tetapi pembentukan Ang II juga distimulasi oleh chymase. Penelitian ini menunjukkan bahwa aksi blokade pada RAS tidak dapat diatasi oleh ACE-I.¹²

Secara teori ACE-I berfungsi menghambat pembentukan Ang II, namun penelitian pada pasien hipertensi yang menggunakan ACE-I secara terus-menerus dengan dosis efektif, menunjukkan bahwa kadar Ang II tetap atau tidak berkurang. Hal ini menimbulkan pemahaman baru adanya jalur lain selain jalur ACE yang dapat menghasilkan Ang II, yang disebut sebagai jalur non-ACE dalam jumlah sedikit.¹³

ACEI dan ARB dapat mempengaruhi secara parsial pembentukan sistem ACE2-Ang- (1-7).¹⁴ Sedangkan golongan obat antihipertensi lainnya seperti *calcium chanal blocker* (CCBs) berperan dalam meningkatkan bioavailabilitas Nitric Oxida (NO) dan menurunkan stres oksidatif, sehingga meningkatkan aktivitas endotel dan fungsi vaskular.¹⁵

Sistem Renin Angiotensin mengatur homeostasis tekanan darah dan remodeling vaskular. Pada awalnya RAS dianggap sebagai sistem endokrin yang sangat penting dalam mengatur homeostasis tekanan darah. Namun, RAS lokal terdapat dalam banyak jaringan, yang sebagian besar tidak tergantung oleh RAS sistemik. Modulasi

farmakologi dari RAS telah membawa kemajuan penting dalam mencegah morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular. Namun, penghambat RAS klasik seperti ACE-I dan ARB hanya mengurangi risiko perkembangan penyakit kardiovaskular atau ginjal hingga 20% kasus dibandingkan dengan terapi lain. Karena semakin banyak komponen RAS sehingga target terapeutik potensial lainnya muncul yang dapat memberikan proteksi kardiovaskular dan ginjal yang lebih baik dibandingkan penggunaan ACE inhibitor atau ARB saja.¹⁰

Sistem renin angiotensin terus menjadi fokus penelitian karena perannya yang kuat dalam regulasi tekanan darah, natrium dan homeostasis. *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) merupakan anggota baru dari RAS. Penemuan ACE 2 awalnya pada endotelium jantung dan sel epitel tubulus ginjal. Penelitian mengenai metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) menunjukkan bahwa ekspresi gen ACE 2 juga terdapat di saluran gastrointestinal dan paru-paru.¹⁶

Angiotensin Converting enzyme 2 mengandung suatu domain situs aktif tunggal dan terdiri atas 805 asam amino tipe I transmembran glikoprotein domain katalitik ekstraseluler, dengan berat molekul sekitar 120 kDa. Peran ACE-2 mengubah Ang I menjadi angiotensin 1-9, selanjutnya diubah menjadi vasodilator angiotensin 1-7 (Ang1-7) oleh ACE. Selain itu, ACE 2 juga secara langsung mengubah Ang II yang merupakan vasokonstriktor kuat menjadi Ang 1-7. Dengan demikian, ACE 2 dapat menghilangkan fungsi ACE dengan mengubah Ang II menjadi Ang 1-7 sehingga ACE 2 berpotensi sebagai kardio protektif dan renal protektif untuk hipertensi.¹⁷⁻²⁰

Penemuan ACE 2 mengakibatkan RAS menjadi lebih kompleks. Peran ACE 2 mengubah Ang I menjadi Ang 1-9 dan Ang II menjadi Ang 1-7 menunjukkan

adanya peran penting ACE 2 untuk mencegah akumulasi Ang II. *Angiotensin Converting Enzyme* dan ACE 2 memiliki fungsi yang saling bertolak-belakang dan saling menetralkan satu sama lain serta memiliki peran regulasi terhadap tingkat pembentukan peptida Angiotensin dan didegradasikan secara seimbang. Dengan menghambat aksi ACE dalam pembentukan Ang II, ACE 2 dapat berperan untuk mempertahankan keseimbangan RAS.^{21,22} Beberapa penelitian dengan model tikus hipertensi didapatkan kadar ACE 2 ginjal menurun dan kadar Ang II yang meningkat.²³

Kadar ACE 2 dapat mengalami perubahan pada hipertensi dengan kehamilan. Joyner *et al* (2007), menemukan bahwa selama kehamilan normal ada perubahan kadar ACE 2 dan Ang (1-7) pada pertengahan hingga akhir kehamilan.¹⁸ Penelitian Niu *et al* (2008), mengidentifikasi gen predisposisi hipertensi dalam suatu populasi secara genetik terhadap RAS. Polimorfisme ACE 2 secara signifikan dan independen berhubungan dengan hipertensi *stage 2* pada populasi pria dan wanita di Cina.²⁴

Perubahan aktivitas ACE dan ACE 2 terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan kardiovaskular yang menjalani hemodialisa. Penelitian Yang *et al* (2017), mengamati peningkatan ACE dan penurunan ACE 2 pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisa, terutama dengan riwayat penyakit CVD. Dalam satu sesi hemodialisa, terdapat peningkatan ACE dan penurunan ACE 2 pada pasien hemodialisa dengan CVD, tetapi tidak ditemukan pada pasien tanpa CVD. Hal ini membuktikan bahwa adanya perubahan sistem RAS, termasuk ACE, Ang II, ATR1 dan ACE 2, Ang (1-7), Mas reseptor dalam keadaan patofisiologis selama sesi hemodialisa.²⁵

Penelitian Wiliam *et al* (2017), tentang Konsep baru RAS yang menunjukkan bahwa ACE 2 berperan mengatur metabolisme angiotensin peptida dan patogenesis penyakit ginjal.¹³ Rekombinan ACE 2 (rACE 2) telah digunakan dalam studi praklinis oleh Basu *et al* (2017) pada pasien dengan *heart failure* di Kanada menyatakan bahwa terdapat penurunan tekanan darah setelah pemberian rACE 2.²⁶

Penelitian mengenai aktivitas ACE 2 pada hipertensi sepenuhnya telah banyak dilakukan, sedangkan kadar ACE2 dan kadar Angiotensin II pada pasien hipertensi masih dalam studi yang dalam jumlah sedikit. Berdasarkan latar belakang diatas, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk melihat korelasi antara kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) dengan Angiotensin II (Ang II) plasma pada pasien hipertensi primer.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar Angiotensin *Converting Enzyme 2* (ACE 2) dengan Angiotensin II (Ang II) plasma pada pasien hipertensi primer ?

1.3 Tujuan penelitian

Tujuan umum : Mengetahui hubungan antara kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) dengan Angiotensin II (Ang II) plasma pada pasien hipertensi primer.

Tujuan khusus :

1. Mengetahui rerata kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) plasma pada pasien hipertensi primer.
2. Mengetahui rerata kadar Angiotensin II (Ang II) plasma pada pasien hipertensi primer.

3. Mengetahui korelasi antara kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) dengan Angiotensin II (Ang II) plasma pada pasien hipertensi primer.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumbangan data informasi mengenai korelasi antara kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) dengan Angiotensin II (Ang II) plasma pada pasien hipertensi primer.
2. Diharapkan mengetahui kadar *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2) plasma dapat digunakan sebagai bahan penelitian lebih lanjut untuk strategi terapeutik baru dalam pengelolaan hipertensi primer.

