

Dampak Infeksi SARS-Cov-2 Terhadap Penderita Hipertensi

Haekal Alfhad¹, Fitria Saftarina², Betta Kurniawan³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas Okupasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit pneumonia viral yang mewabah pertama kali di Wuhan, China, pada Desember 2019, yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov-2). Per tanggal 19 April 2020, WHO menunjukkan penderita Covid-19 di seluruh dunia sebanyak 2.241.359 kasus positif dengan total kematian 152.551 orang. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, per tanggal 18 April 2020 Indonesia sendiri telah mencapai 6.248 kasus positif dengan total kematian 535 orang. SARS-Cov-2 sendiri merupakan virus grup beta (β) dari *subgroup coronavirus*. SARS-CoV-2 menggunakan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) 2 untuk mencapai sel target. Hal ini dapat menyebabkan berkurangnya fungsi ACE2 yang mengubah Angiotensin 2 menjadi Angiotensin (1-7). Produksi Angiotensin (1-7) yang terganggu dapat menyebabkan efek vasodilator yang tidak maksimal sehingga dapat memperburuk keadaan orang yang memiliki penyakit hipertensi. Pada penderita hipertensi yang mengonsumsi obat *Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor* juga memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terinfeksi virus SARS-Cov-2 karena adanya ekspresi dari ACE2. Ekspresi berlebih dari ACE2 dapat memudahkan SARS-CoV-2 untuk masuk kedalam tubuh.

Kata kunci: SARS-Cov-2, COVID-19, ACE2, Angiotensin (1-7), Hipertensi.

The Impact of SARS-Cov-2 infection on patients with hypertension

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the first viral outbreak pneumonia in Wuhan, China, in December 2019, caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2). WHO reported 2.241.359 positive cases of COVID-19 patients worldwide, with a cumulative death toll of 152.551 men by April 19, 2020. As in 18 April 2020, Indonesia itself hit 6.248 positive cases with a total of 535 deaths, according to the Indonesian Health Ministry. SARS-Cov-2 is a coronaviral (β) beta group virus. In order to enter the target cell, SARS-CoV 2 uses the ACE Angiotensin conversion enzyme (ACE) 2. This can reduce the function of ACE2 which changes Angiotensin 2 into Angiotensin (1-7). The disrupted production of Angiotensin (1-7) can cause a vasodilator effect that is not optimal, so the condition of people with hypertension can be worsen. The risk of SARS-Cov-2 infection is higher among those suffering from hypertension with the drug Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitor, due to the expression of ACE2. Overexpression of ACE2 may make it easier for SARS-CoV-2 to penetrate the body.

Keywords: SARS-Cov-2, COVID-19, ACE2, Angiotensin (1-7), Hypertension.

Korespondensi: Haekal Alfhad, alamat Jl. Abdul Muis VIII No. 9A, Kel. Gedongmeneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung. HP 08111666704, haekalalfhad123@gmail.com

Pendahuluan

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang memiliki skala berukuran kecil dengan diameter 65-125 nm, memiliki zat nukleat

berupa RNA dengan panjang sekitar 26-32 kb. Subgrup dari keluarga *coronavirus* adalah *coronavirus* alfa (α), beta (β), gamma (γ) dan

delta (δ). *Coronavirus* seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), H5N1, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) yang sering menyebabkan cedera pernapasan akut dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang dapat menyebabkan gagal nafas berakibat fatal.¹ Setelah kasus SARS-CoV pada tahun 2003 dan epidemi MERS-CoV yang terjadi di Arab Saudi dan Korea Selatan, *coronavirus* kembali menjadi pembahasan setelah *coronavirus* jenis baru muncul di daerah Wuhan, Provinsi Hubei dan menyebar dengan cepat di negara Cina dan negara yang lainnya. Pada bulan Desember 2019, *novel β -coronavirus*, yang memiliki nama awal 2019 *novel coronavirus* (2019-nCoV), secara resmi dinamai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) oleh *International Committee on Virus Taxonomy* (ICTV), memicu penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19), dengan identifikasi berupa infeksi saluran pernapasan.^{2,3}

Pada tanggal 19 April 2020, WHO mencatat setidaknya terdapat 2.241.359 kasus positif dan 152.551 orang meninggal karena COVID-19 di seluruh dunia. WHO juga mencatat pada daerah Asia Tenggara kasus positif sejumlah 27.319 kasus dan 1.185 kematian. Di Indonesia sendiri, Kementerian Kesehatan Indonesia melaporkan terdapat 6.248 kasus positif dengan angka kematian sejumlah 535 orang per tanggal 18 April 2020. Penyebaran di Indonesia sendiri sudah meliputi 34 provinsi, dengan 20 provinsi yang sudah memiliki kasus transmisi lokal.^{4,5}

Virus SARS-CoV-2, seperti SARS-CoV dan MERS-CoV, adalah anggota dari *subgroup β -coronavirus*. Pada urutan genome SARS-CoV-2 dan SARS memiliki kesamaan sekitar 79%, SARS-CoV lebih mirip dengan *SARS-like bat CoV* (MG772933) dibandingkan dengan SARS-CoV. Namun karena adanya persamaan pada *receptor-binding domain* (RBD) di S-protein, beberapa analisis mengungkapkan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor, seperti halnya SARS-CoV. S-protein SARS-CoV-2 secara langsung berikatan dengan permukaan ACE2 yang memfasilitasi pemasukan dan replikasi virus^{6, 7, 8} Interaksi antara virus SARS dan ACE2 memungkinkan sebagai faktor

potensial dalam infektivitasnya, dan ada kekhawatiran tentang penggunaan dari obat inhibitor *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System* (RAAS) yang dapat mengubah ACE2. Variasi dalam ekspresi ACE2 diduga merupakan bagian yang bertanggung jawab atas virulensi penyakit pada pandemi COVID-19. Penderita dengan komorbid seperti hipertensi lebih sering tercatat di antara pasien COVID-19 yang memiliki penyakit serius, dirawat di unit perawatan intensif, membutuhkan ventilasi, atau meninggal daripada pasien dengan penyakit yang sedang. Gejala-gejala tersebut, cenderung sangat terkait dengan bertambahnya usia, yang muncul sebagai indikator terbesar kematian terkait COVID-19.⁹

Isi

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) adalah pengatur penting volume darah dan resistensi vaskular sistemik. Sementara refleks baroreseptor bereaksi terhadap penurunan tekanan arteri dalam jangka pendek, RAAS bertanggung jawab untuk penyesuaian yang lebih sistemik. Pada sistem RAAS terdapat tiga senyawa esensial: renin, angiotensin II, dan aldosteron. Ketiga senyawa tersebut berfungsi untuk meningkatkan tekanan arteri ke tubulus distal dan / atau beta-agonisme sebagai reaksi terhadap peningkatan aliran darah ginjal. Melalui proses tersebut, tubuh dapat meningkatkan tekanan darah dalam waktu lama. Angiotensin II yang merupakan substrat aktif utama dari sistem RAAS, berikatan dengan *Angiotensin II Receptor type 1* (AT1R). Hal ini menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, fibrosis dan retensi garam.^{10, 11}

Sama seperti sistem homeostatik yang lain, RAAS juga memiliki sistem kontraregulasi endogen. ACE2 merupakan komponen penting dari sistem kontraregulasi sistem RAAS. ACE2 diekspresikan secara luas, baik di jantung dan ginjal, serta di sel target utama untuk SARS-CoV-2, sel epitel paru. ACE2 adalah enzim penentu regulasi utama yang menurunkan kadar angiotensin II menjadi angiotensin (1-7). Angiotensin (1-7) berperan dalam menurunkan aksi vasokonstriksi dan proliferasi yang disebabkan oleh angiotensin II yang dimediasi oleh AT1R. Gangguan keseimbangan antara

ACE1 dan ACE2 dapat berkontribusi pada
deregulasi tekanan darah.^{9, 12, 13, 1}

ACE2 dapat mengalami peningkatan aktivitas atau ekspresi dari senyawa tersebut. Orang dengan usia lanjut atau berjenis kelamin laki-laki sangat mungkin memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi. Dalam penelitian pada tikus, pemberian ACE inhibitor dan *Angiotensin II Receptor* blocker (ARB) meningkatkan ekspresi mRNA untuk ACE2 di berbagai organ dan jaringan, termasuk jantung, ginjal, dan aorta. Dalam sebuah studi dengan manusia sehat yang diobati dengan inhibitor ACE dan kontrol, tingkat ekspresi mRNA ACE2 di duodenal rata-rata meningkat 1,9 kali lipat dibandingkan dengan kontrol yang tidak diobati sama sekali. Selain usia dan jenis kelamin, hipertensi arteri dan diabetes mellitus dapat meningkatkan ACE2. Sebaliknya, ACE2 tampaknya menurun saat ada peradangan dan sindrom gangguan pernapasan akut.¹⁵

SARS-CoV-2 adalah β -*coronavirus* baru. Tujuh spesies β -*coronavirus* telah diketahui menyebabkan infeksi pada manusia, dengan empat spesies menyebabkan efek sebagian besar efek seperti flu, dan tiga sisanya menyebabkan penyakit yang berpotensi mematikan (SARS, MERS dan COVID-19). S-protein dari SARS-CoV-2 berperan dalam masuknya virus ke dalam sel inang. Glikoprotein dari *envelope* virus SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor selulernya, ACE2. Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dilakukan dengan fusi membran langsung antara virus dan membran plasma. Setelah virus memasuki sel, genom RNA virus dilepaskan ke dalam sitoplasma dan diterjemahkan menjadi dua poliprotein dan protein struktural, setelah itu genom virus mulai bereplikasi. Glikoprotein amplop yang baru dibentuk dimasukkan ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi, dan nukleokapsid dibentuk oleh kombinasi RNA genom dan protein nukleokapsid. Kemudian, partikel virus tumbuh ke dalam retikulum endoplasma-kompartemen Golgi (ERGIC). Akhirnya, vesikel yang mengandung partikel virus kemudian bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan virus.^{16, 17}

Pengikatan dari S-protein SARS-CoV-2 ke ACE2 menyebabkan penurunan dari regulasi ACE2, yang pada gilirannya menyebabkan produksi angiotensin yang berlebihan oleh enzim ACE yang terkait karena sedikit jumlah

ACE2 yang mampu mengubahnya menjadi angiotensin (1-7). SARS-CoV-2 yang mengikat ACE2 untuk merangsang penggabungan virus dan peptidase dapat menghilangkan ACE2 dari jalur sistem RAAS.^{13, 18}

Penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang mengonsumsi obat golongan ACE inhibitor atau ARB dapat meningkatkan ekspresi dan aktivitas ACE2 di jantung, melakukan peran perlindungan dalam sistem kardiovaskular. Namun masih belum diketahui, ACE inhibitor atau ARB pada ACE2 di organ lain dapat mempengaruhi tingkat ekspresi dan aktivitas ACE2 di paru-paru atau tidak. Jika ACE inhibitor atau ARB memiliki kemampuan untuk meningkatkan ekspresi dan aktivitas ACE2 di paru-paru, maka kedua hal tersebut dapat memainkan peran ganda dalam COVID-19. Di satu sisi, tingkat ACE2 yang lebih tinggi dapat meningkatkan kerentanan sel terhadap SARS-CoV-2. Di sisi lain, aktivasi ACE2 dapat memperbaiki cedera paru akut yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.¹⁴

Oleh karena itu, ekspresi ACE2 pada pasien terinfeksi SARS-CoV-2 dengan komorbid hipertensi kronis yang mengonsumsi obat golongan ARB dapat melindungi mereka terhadap cedera paru akut daripada menempatkan mereka pada risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan SARS. Hal ini dapat dipertanggungjawabkan oleh dua mekanisme yang saling melengkapi: menghalangi aktivasi AT1R yang dimediasi angiotensin berlebihan yang disebabkan oleh infeksi virus, serta meningkatkan ACE2, sehingga mengurangi produksi angiotensin oleh ACE dan meningkatkan produksi vasodilator angiotensin (1-7).¹⁸

Ringkasan

Berdasarkan pembahasan di atas, secara tidak langsung infeksi SARS-CoV-2 dapat memperburuk keadaan penderita hipertensi. SARS-CoV-2 yang menyerang ACE2 dapat menghilangkan peran ACE2 pada sistem RAAS. ACE2 yang berkurang efektivitasnya dapat menghambat pembentukan angiotensin (1-7) yang merupakan salah satu senyawa dalam sistem *feedback* dari RAAS. Terhambatnya ACE2 ini juga dapat menyebabkan

penumpukan dari angiotensin II yang memiliki efek vasokonstriksi.

Hal ini mengakibatkan tidak terjadinya homeostasis pada sistem tekanan darah dan membuat kondisi tekanan darah yang terus berada di tekanan tinggi.

Upaya mengonsumsi obat golongan ACE inhibitor dan ARB untuk pengobatan hipertensi juga dapat menyebabkan penderita lebih mudah untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan ekspresi dari ACE2 yang disebabkan oleh konsumsi dari obat golongan tersebut. Peningkatan dari ACE2 dapat memudahkan SARS-CoV-2 untuk berikatan dengan sel target karena jumlah reseptor yang bertambah sehingga penderita yang sedang mengonsumsi obat tersebut lebih rentan untuk terinfeksi SARS-CoV-2.

Disisi lain pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi terjadi sebuah paradoks, di mana pengobatan ARB tidak sepenuhnya merugikan penderita. Dengan konsumsi obat ARB, dapat melindungi penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi dari cedera paru akut dan menghambat perkembangan penyakit SARS. ARB menghambat aktivasi AT1R yang dimediasi oleh angiotensin berlebih yang disebabkan oleh infeksi virus, serta meningkatkan ACE2, sehingga terjadi pengurangan produksi angiotensin oleh ACE dan peningkatan produksi vasodilator angiotensin (1-7).

Simpulan

SARS-CoV-2 dapat mudah terinfeksi pada penderita hipertensi yang mengonsumsi obat dengan golongan ARB dan ACE inhibitor karena adanya peningkatan ACE2 pada penderita hipertensi, yang membuat SARS-CoV-2 mudah untuk masuk ke dalam tubuh. Selain gejala pada sistem pernapasan, infeksi SARS-CoV-2 juga dapat memperparah kondisi hipertensi dari penderita itu sendiri. Namun, dengan dilanjutkannya konsumsi obat ARB pada penderita COVID-19, penderita hipertensi dapat terhindar dari kemungkinan berkembangnya gejala COVID-19 yang dapat menyebabkan SARS. Hal ini dapat menjadi pertimbangan dalam pemilihan golongan obat untuk penderita hipertensi saat pandemi COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020; 24:91–8. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.
2. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 1751:1–14.
3. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020; 21:22–7. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.021>
4. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-90. World Health Organization. [Internet]. 2020;2019(March):2633. Tersedia dari: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Kemenkes. Situasi Terkini Perkembangan Novel Corona Virus. 2020. Tersedia dari: <https://covid19.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/situasi-terkini-perkembangan-covid-19-17-maret-2020/#.XnC5aXlzbIU>
6. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020;105948. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
7. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2020; Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2

receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive

- Care Med. 2020;46(4):586–90. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
9. Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Scott D. Solomon MD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020;1–7.
 10. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. [Updated 2019 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
 11. Chamsi-Pasha MAR, Shao Z, Tang WHW. Angiotensin-Converting Enzyme 2 As A Therapeutic Target for Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):58–63.
 12. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2019;6(2):14.
 13. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* [Internet]. 2020; Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32228252>
 14. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(7):1–5.
 15. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2020;9(7): e016509. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233753>
 16. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. 2020;(January):247–50. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
 17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [Internet]. 2020;19(xxxx):1–7. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
 18. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 2020;(February):2–5.