

# Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I) dan Proteksi Vaskular

Muhammad Natsir Akil\*, H. Syakib Bakri\*\*

\*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

\*\*Staf pada Sub Divisi Ginjal-Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

## PENDAHULUAN

Pada tahun 1956 Skeggs menemukan suatu enzim yang dapat mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang dikenal dengan nama *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. Selanjutnya oleh Cushman dan Ondetti ditemukan obat yang dapat menghambat aktifitas ACE yaitu *angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I)* yang pada awalnya digunakan untuk pengobatan hipertensi<sup>(1)</sup>.

Pada tahun 1970 setelah ditemukannya ACE-I yang dapat digunakan peroral maka selain digunakan untuk pengobatan hipertensi ACE-I juga bermanfaat untuk pengobatan gagal jantung<sup>(2)</sup>.

Selain digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung, ACE-I diduga mempunyai efek lain yang penting yaitu dapat mencegah terjadinya proses aterosklerosis<sup>(3)</sup>.

Pemahaman mengenai manfaat ACE-I untuk pengobatan hipertensi, gagal jantung dan proteksi terhadap terjadinya disfungsi endotel didasarkan pada pengetahuan tentang sistem renin-angiotensin aldosteron (RAA). Renin dihasilkan oleh ginjal sebagai respon terhadap adanya katekolamin, penurunan kadar natrium plasma, dan penurunan aliran darah ginjal. Renin selanjutnya mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang merupakan decapeptida yang tidak aktif. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE<sup>(4)</sup>. Angiotensin II mempunyai banyak efek yang berperan terhadap terjadinya hipertensi, gagal jantung dan proses aterosklerosis. Angiotensin II berefek vasokonstriktor kuat, meningkatkan aktifitas sistem saraf simpatis, merangsang produksi aldosteron, sebagai faktor pertumbuhan (*growth factor*), meningkatkan agregasi trombosit dan adhesi monosit, merangsang terbentuknya *plasminogen activator inhibitor (PAI)*, memacu terbentuknya endotelin dan meningkatkan produksi radikal bebas<sup>(5,6,7)</sup>.

Di samping berperan pada sistem RAA, ACE-I juga berpengaruh pada sistem kinin-kalikrein. *Angiotensin converting enzyme* yang identik dengan klininase II menyebabkan pengin-

aktifan bradikinin, sehingga pemberian ACE-I dengan sendirinya akan menyebabkan peningkatan kadar bradikinin. Selain berefek vasodilator langsung, bradikinin juga menyebabkan rangsangan produksi dan pelepasan *nitric oxide (NO/endothelium-derived relaxing factor (EDRF))*, prostasiklin, dan *endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)* dari endotelium vaskuler<sup>(7,8,9)</sup>.

## MEKANISME PROTEKSI VASKULER ACE-I

Melalui pengaruhnya pada sistem RAA dan sistem kinin-kalikrein, maka ACE-I diduga memegang peranan dalam penghambatan aterosklerosis melalui beberapa mekanisme sebagai berikut<sup>(10)</sup>:

- Efek antiproliferasi dan antimigrasi.
- Perbaikan dan atau restorasi fungsi endotel.
- Proteksi ruptur plak.
- Efek antitrombosis.
- Efek antihipertensi.

### Efek antiproliferasi dan antimigrasi

Data hasil penelitian *in vitro* dan *in vivo* mendapatkan bahwa angiotensin II dapat menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah, yang merupakan mekanisme penting dalam hal progresi dan terbentuknya lesi aterosklerotik angiotensin II juga dapat merangsang terbentuknya *chemoattractant* yang menyebabkan akumulasi sel-sel netrofil. Pengurangan migrasi sel-sel netrofil dan penghambatan proliferasi dan pertumbuhan sel-sel otot polos pembuluh darah akibat penggunaan ACE-I dengan sendirinya akan dapat mencegah terbentuknya lesi aterosklerotik<sup>(10)</sup>.

### Perbaikan dan restorasi fungsi endotel

Endotelium yang sehat mengontrol keseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi, promosi dan inhibisi pertumbuhan sel, prokoagulasi dan antikoagulasi, proinflamasi dan antiinflamasi, serta oksidasi dan antioksidasi. Endotelium be-

respon baik terhadap rangsangan fisik (misalnya *shear stress*) maupun terhadap senyawa kimia yang beredar dalam darah dengan mensintesis dan melepaskan banyak senyawa biologi aktif. Zat-zat ini berdifusi ke arah dinding pembuluh darah untuk mempengaruhi otot polos vaskuler dan sel-sel mononuklear atau juga dapat berdifusi ke arah lumen yang dapat mempengaruhi permukaan lumen pembuluh darah<sup>(11)</sup>. Senyawa-senyawa tersebut selanjutnya terlibat dalam pengaturan tonus vaskuler dan mempertahankan fluiditas dari darah<sup>(12-15)</sup>.

Disfungsi endotel diartikan sebagai ketidakseimbangan antara faktor-faktor relaksasi dan kontraksi, antara faktor-faktor antikoagulan dan prokoagulan, antara faktor-faktor yang menghambat pertumbuhan dan proliferasi dengan yang memacu pertumbuhan dan proliferasi sel<sup>(16,17)</sup>.

Ketidakseimbangan ini dapat terjadi oleh karena berkurangnya sintesis atau pelepasan faktor-faktor protektif (misalnya *endothelium-derived relaxing factors*/EDRF, prostasiklin/PG12) atau bertambahnya sintesis atau pelepasan faktor-faktor kontraksi, prokoagulan, pemacu pertumbuhan (*growth promoters*) atau dapat juga kedua-duanya<sup>(15)</sup>.

Disfungsi endotel menyebabkan berbagai kelainan kardiovaskuler antara lain vasospasme arteri koroner dan serebral, penyakit arteri perifer, trombosis, aterosklerosis, hipertensi berat, dan gagal jantung<sup>(3)</sup>.

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel antara lain: *shear stress* dan peningkatan tekanan darah, LDL teroksidasi, hipoksia, iskemia, infeksi, merokok, defisiensi estrogen pasca menopause, hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan hiperhomosisteinemia<sup>(11,18)</sup>.

Penghambatan ACE dapat memperbaiki atau mengembalikan fungsi endotel. Efek dari ACE-I ini utamanya diperantarai oleh akumulasi bradikinin. Bradikinin mempunyai efek vasodilator langsung dan juga menyebabkan pelepasan NO (EDRF) yang merupakan vasodilator kuat dan menyebabkan terbentuknya prostasiklin/PG12 yang juga berefek vasodilator<sup>(4,10)</sup>. Oleh karena itu obat-obatan seperti ACE-I yang dapat mengembalikan fungsi endotel oleh peningkatan pembentukan NO dan prostasiklin melalui akumulasi bradikinin, dapat memproteksi terjadinya disfungsi endotel<sup>(9)</sup>.

Di samping efek vasodilatasi, NO juga dapat menghambat agregasi dan adhesi platelet, adhesi monosit, mitogenesis dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, oksidasi LDL, ekspresi molekul adhesi, produksi endotelin, hal-hal tersebut berperan dalam pencegahan berkembangnya lesi aterosklerotik sebagai respon kerusakan vaskuler<sup>(19)</sup>. Pada jalur NO ini ACE-I berperan pada penghambatan terbentuknya angiotensin II, dimana angiotensin II menstimulasi oksidasi NADH/NADPH dari sel-sel endotel dan sel-sel otot polos vaskuler. Oksidasi NADH/NADPH menyebabkan peningkatan produksi anion superoksida yang pada akhirnya menyebabkan berkurangnya NO oleh karena bereaksi dengan anion superoksida<sup>(20)</sup>.

Perbaikan fungsi endotel dan reaktifitas vaskuler dapat diperantarai oleh penghambatan terbentuknya angiotensin II. Angiotensin II merangsang terbentuknya endotelin<sup>(10,21)</sup>. Endotelin adalah peptida vasokonstriktor sangat kuat yang dihasilkan oleh stimulasi hormon-hormon vasopressor, *platelet-derived factors*, produk-produk koagulasi, dan sitokin. Sebaiknya NO, prostasiklin, dan faktor-faktor penghambat dari sel

otot polos mengurangi produksi endotelin<sup>(22)</sup>. Endotelin pada sel-sel otot polos vaskuler berefek promitogenik dan hipertrofik, dan menstimulasi produksi matriks. Efek ini dalam jangka panjang menyebabkan dinding pembuluh darah bertambah tebal dan diameter semakin kecil<sup>(23)</sup>.

Aldosteron berdampak pada disfungsi endotel. Pada penelitian penderita dengan aldosteronisme primer, perbaikan disfungsi endotel terjadi setelah pengangkatan tumor yang menghasilkan aldosteron<sup>(10)</sup>. Hambatan terbentuknya angiotensin II oleh pengaruh ACE-I selanjutnya akan mengurangi produksi aldosteron<sup>(1)</sup>.

### Perlindungan ruptur plak

*Angiotensin-converting enzyme* dapat mengurangi kecenderungan terjadinya ruptur plak melalui beberapa mekanisme. Mekanisme ACE-I dapat mencegah ruptur plak melalui efek langsung pada penghambatan terbentuknya angiotensin II. Angiotensin II memacu terbentuknya endotelin. Dengan adanya lesi aterosklerosis, pelepasan endotelin akan memacu terjadinya ruptur plak. Penghambatan terbentuknya angiotensin II dengan sendirinya akan meniadakan efek ini<sup>(10)</sup>.

Hipomagnesemia telah dibuktikan dapat menyebabkan peningkatan reaktifitas vaskuler koroner dan potensial menyebabkan ruptur plak. Orang-orang yang tinggal pada daerah dengan kadar magnesium rendah telah dibuktikan mempunyai insiden tinggi untuk terjadinya infark miokard, dan penelitian eksperimental hipomagnesemia mendukung terjadinya spasme arteri koroner. Efek yang bermanfaat dari ACE-I adalah dapat meningkatkan kadar magnesium pada serum dan jaringan<sup>(10)</sup>.

### Efek antitrombosis

Efek ACE-I pada trombosis arterial melalui efek pada platelet dan sistem fibrinolitik. Beberapa peneliti telah mendapatkan bahwa kaptopril dapat menghambat agregasi platelet. Didapatkan penurunan pelepasan vasokonstriktor dari platelet seperti tromboxane A2 dan *platelet-derived growth factor*. Telah dibuktikan pada trombosit manusia terdapat reseptor angiotensin II. Kerja ACE-inhibitor pada platelet dihubungkan dengan hambatan terbentuknya angiotensin II. Agregasi platelet juga dapat ditekan melalui peningkatan produksi prostasiklin dan EDRF, yang diinduksi oleh peningkatan kadar bradikinin maupun peningkatan serum magnesium<sup>(10)</sup>.

Sel-sel endotel menghasilkan dan mengsekresi *plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I)* dan *tissue-type plasminogen activator (TPA)*<sup>(8)</sup>. Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa angiotensin II secara selektif menginduksi produksi dan sekresi PAI-I pada sel endotel. *Plasminogen activator inhibitor-I* merupakan inhibitor fisiologi penting terhadap TPA pada plasma, dan peningkatan kadar PAI-I berpengaruh terhadap patogenesis penyakit tromboemboli<sup>(10)</sup>.

### Efek antihipertensi

*Angiotensin-converting enzyme inhibitor* efektif dalam menurunkan tekanan darah, dan tidak menimbulkan efek metabolik yang tidak diinginkan terhadap kadar lipid merupakan glukosa darah<sup>(10)</sup>.

Berbagai mekanisme antihipertensi dari ACE-I antara lain<sup>(19,24)</sup>:

- ACE-I menurunkan kadar angiotensin II yang beredar dalam daerah, sehingga akan menyebabkan vasodilatasi.
- ACE-I mengatur dan menghambat sistem saraf simpatis, sehingga pelepasan norepinefrin dari neuron terminal dihambat.
- ACE-I menyebabkan penurunan pelepasan endotelin dari pembuluh darah, sedangkan endotelin merupakan vasokonstriktor kuat.
- ACE-I menyebabkan peningkatan bradikinin yang selanjutnya merangsang produksi vasodilator NO, prostasiklin, dan EDHF.
- ACE-I menyebabkan peningkatan *renal blood flow* dan hambatan terbentuknya aldosteron sehingga mencegah terjadinya retensi air dan natrium.

### RINGKASAN

Selain digunakan untuk mengobati hipertensi dan gagal jantung, ACE-I ternyata mempunyai efek yang lebih penting yaitu dapat mencegah terjadinya disfungsi endotel yang merupakan tanda awal terjadinya proses aterosklerosis.

Pemahaman mengenai manfaat ACE-I untuk pengobatan hipertensi, gagal jantung, dan proteksi terhadap terjadinya disfungsi endotel didasarkan pada pengetahuan tentang sistem RAA dan sistem kinin-kalikrein.

Efek vaskuloprotektif ACE-I didapatkan melalui efek sebagai antiproliferasi dan antimigrasi, perbaikan dan restorasi fungsi endotel, proteksi ruptur plak, efek anti trombosis, dan efek antihipertensi.

### KEPUSTAKAAN

1. Opie LH. ACE-Inhibitor, Coronary artery disease, ischemia, arrhythmias, and postinfarct protection, other preventative studies. In: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: scientific basis for clinical use, 2<sup>nd</sup> edition, Author's Publishing House, New York 1992: 268-86.
2. Massie BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in mild to moderate congestive heart failure : an evolving approach. Am J Hypertens 1998; 1: 402S-9S.
3. Carretaro OA: Angiotensin converting enzyme inhibitors and endothelial dysfunction. Am J Hypertens 1995; 8: 42S-4S.
4. Vanhoutte PM, Bouglanger CM, Mombouli JV. Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. Am J Cardiol 1975; 76: 3E-11E.
5. Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. Am J Hypertens 1995; 8: 28S-41S.
6. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme, Eur Heart J 1998; 19: J7-J15.
7. Horning B, Arakawa N, Drexler H. Effect ACE inhibition on endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1998; 19 (Suppl G): 648-53.
8. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. Medicographia 1996; 18: 35-40.
9. Wiemer G, Scholkens BA, Linz W. Endothelial protection by converting enzyme inhibitors. Cardiovasc Res 1994; 28: 166-72.
10. Lonn EM, Yusuf S, Jha P et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1990; 90: 2056-66.
11. Parmley WW. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection. Am J Med 1998; 105: 275-315.
12. Drexler H. Endothelial dysfunction : clinical implication. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 287-324.
13. Drexler H. Hypertension, heart failure, and endothelial function. Am J Cardiol 1998; 82: 205-25.
14. Massie BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitor in mild to moderate congestive heart failure : an evolving approach. Am J Hypertens 1998; 1: 402S-9.
15. Pepine C. Endothelial dysfunction and its role in the cycle of cardiovascular disease. Can J Cardiol 1998; 14 (Suppl D): 5D-7D.
16. De Meyer GRY, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 325-42.
17. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: S1-S14.
18. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med 1998; 105: 32S-9S.
19. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. Eur Heart J, 1997; 18 (Suppl E): E19-E29.
20. Cannon RO. Potential mechanisms for the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial dysfunction: the role of nitric oxide. Am J Cardiol 1998; 82: 8S-10S.
21. Pepine CJ. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: Potential role in myocardial ischemia. Am J Cardiol 1998; 82: 23S-7S.
22. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z: Endothelium-derived contracting factors. Hypertension 1992; 19: 117-30.
23. Steward D: Update on endothelin. Can J Cardiol 1998; 14 (Suppl D): 11D-3D.
24. Lijnen HE, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 343-50.
25. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelium derived hyperpolarizing factor(s) and the potentiation of clinical by converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens 1995; 8: 19S-7S.