

Peranan *Angiotensin II Receptor Antagonist* pada Penyakit Jantung Hipertensi

P. Ismahun

Bagian Penyakit Dalam-Jantung, RS Dr. Soepraoen, Malang

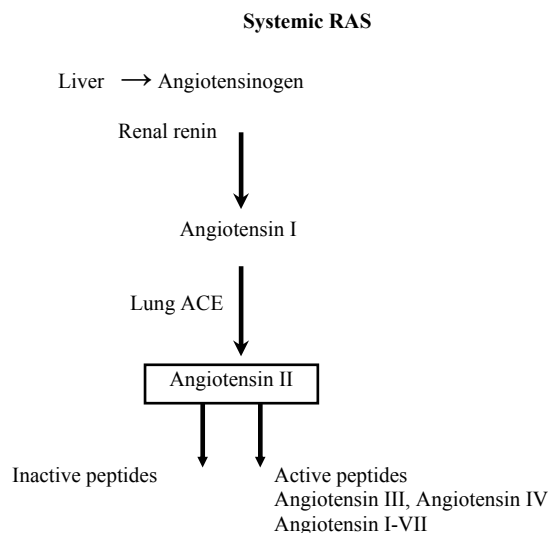
PENDAHULUAN

Sejak lebih kurang 100 tahun yang lalu dengan diketemukannya renin, Tigerstedt dan Bergman mulai membahas hubungan hipertensi dengan ginjal. Percobaan Goldblatt (1934) menunjukkan bahwa hipertensi dapat diinduksi dengan melakukan *unilateral clamp* a renalis. Tahun 1940 ditemukan *pressor agent* yang sebenarnya berperan dalam rangkaian renin ; hipertensi ini dan diberi nama *Angiotensin*. Kemudian berhasil diidentifikasi dua bentuk angiotensin yang dikenal *Angiotensin I* dan *Angiotensin II*. Enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II disebut dengan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*. Rangkaian dari seluruh sistem renin sampai dengan angiotensin II inilah yang dikenal dengan *Renin Angiotensin – Aldosteron System (RAS)*. Para ahli mengatakan bahwa RAS ini memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi baik sebagai salah satu penyebab timbulnya hipertensi maupun dalam perjalanan penyakitnya. Sejak tahun 1980 - 1990 penelitian tentang RAS ini berkembang sangat pesat, terutama setelah ditemukan sistim *RAS general (Circulating RAS)* dan sistim *RAS lokal (Tissue RAS)*, adanya berbagai tipe Reseptor Angiotensin II di jaringan beserta segala efeknya, obat-obat penghambat ACE yang dikenal dengan *ACE Inhibitor* dan obat-obat yang memblokir efek Angiotensin II pada reseptor Angiotensin II yang disebut *AIIRA*.

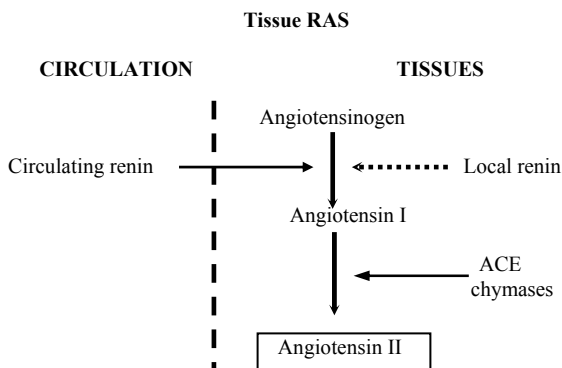
SISTIM RENIN ANGIOTENSIN – ALDOSTERON (RAS)

Seperti yang telah dikemukakan di atas ada 2 RAS yaitu *RAS General/Circulating* dan *RAS Lokal/Tissue*. Timbulnya iskemia general atau lokal akan mengaktifasi kedua sistem ini. *RAS general/sistemik* akan berperan dalam regulasi sistem kardiovaskuler/hemodinamik dalam jangka waktu singkat dan cepat. Aktivasi RAS sistemik ini akan menyebabkan pemulihan tekanan darah dan homeostasis kardiovaskuler. Sedangkan aktivasi RAS lokal/jaringan akan regilasi dalam jangka waktu yang lebih panjang dan homeostasis kardiovaskuler lewat aktivasi angiotensin jaringan dan degradasi bradykinin. Peranan kedua sistim ini dapat dilihat pada gambar/skema 1, 2 dan 3.

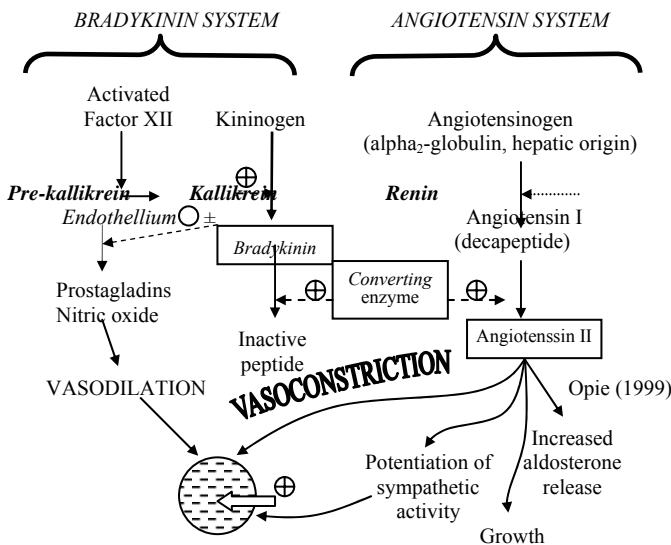
Gambar 1: Systemic RAS



Gambar 2: Tissue RAS



Gambar 3. Relationship between Angiotensin System and Bradykinin System.



PERANAN RAS PADA HIPERTENSI

Hipertensi Esensial merupakan penyakit multifaktor. Secara prinsip terjadi akibat peningkatan *cardiac output*/curah jantung atau akibat peningkatan resistensi vaskuler karena efek vasokonstriksi yang melebihi efek vasodilatasi.

Peningkatan vasokonstriksi dapat disebabkan karena efek alpha adrenergik, aktivasi berlebihan dari sistem RAS atau karena peningkatan sensitivitas arteriole perifer terhadap mekanisme vasokonstriksi normal.

Pengaturan tonus pembuluh darah (relaksasi & konstriksi) dilakukan melalui keseimbangan dua kelompok vasoaktif yaitu *vasoconstriction agent* dan *vasodilatation agent*.

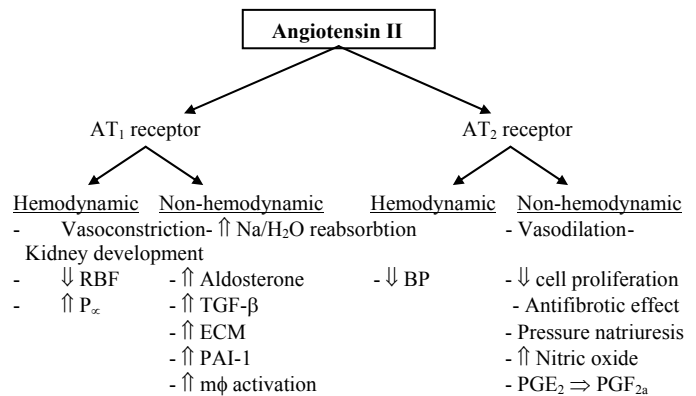
Tabel 1. Vasoconstriction and Vasodilatation agents.

Vasoconstrictive	Vasodilatory
Angiotensin	Klinins (bradykinin, klidin)
Catecholamines	Endothelium-derived-relaxing-factor, nitricoxide, nitro vasodilato
Vasopressin	Prostaglandin (PG12, PGE2, PDV2)
Endothelin	Substance P
Thromboxane A2	Atrial, brain and C-type natriuretic hormones
Prostaglandin (PGF2a)	Histamine
Neuropeptide Y	Acetylcholine
Sodium pump inhibitor	Eledoisin
	Adenosin
	Adrenomedullin
	Insulin

Dari hal yang telah diutarakan di atas, jelaslah bahwa RAS mempunyai hubungan yang erat dengan patogenesis timbulnya dan perjalanan hipertensi. Angiotensin II yang merupakan mediator utama dari RAS berikatan dengan reseptornya di jaringan reseptor ini dikenal dengan *AT Receptor*. Ada

beberapa tipe reseptor, terutama *AT 1 Receptor* dan *AT 2 Receptor*. Fungsi dan tempat reseptor-reseptor ini dapat dilihat pada skema di bawah ini (**Gambar 4**).

Gambar 4. AT₁ dan AT₂ reseptor.



HIPERTENSI DAN KOMPLIKASINYA

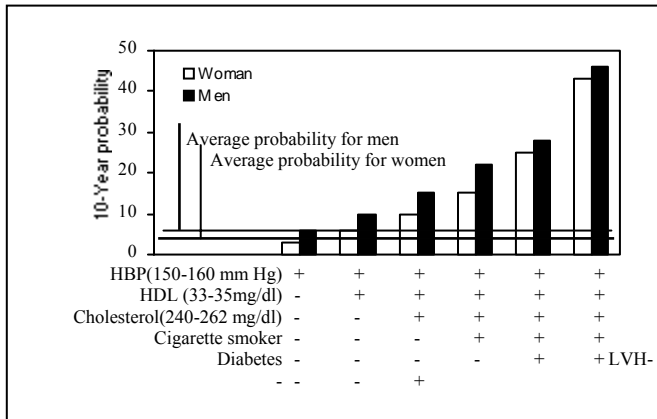
Hipertensi yang tinggi dan tidak terkontrol akan menyebabkan berbagai komplikasi atherosklerosis dan komplikasi lainnya. Data menunjukkan bahwa penderita hipertensi yang tidak diterapi 50% akan meninggal karena penyakit jantung koroner dan gagal jantung, 33% karena *stroke* dan 10-15% karena gagal ginjal. Secara umum komplikasi vaskuler hipertensi dapat dibagi menjadi dua yaitu: *Hypertensive* dan *Atherosclerotic* (**Tabel 2**). Komplikasi *hypertensive* terutama timbul akibat peningkatan tekanan darah, karena itu dapat dicegah dengan penurunan tekanan darah. Tetapi komplikasi *atherosclerotic* mempunyai mekanisme dan patofisiologi yang lebih kompleks antara lain lewat RAS lokal/jaringan, sehingga penurunan tekanan darah tidak dengan sendirinya menghambat proses ini.

Tabel 2. Vascular complications of Hypertension.

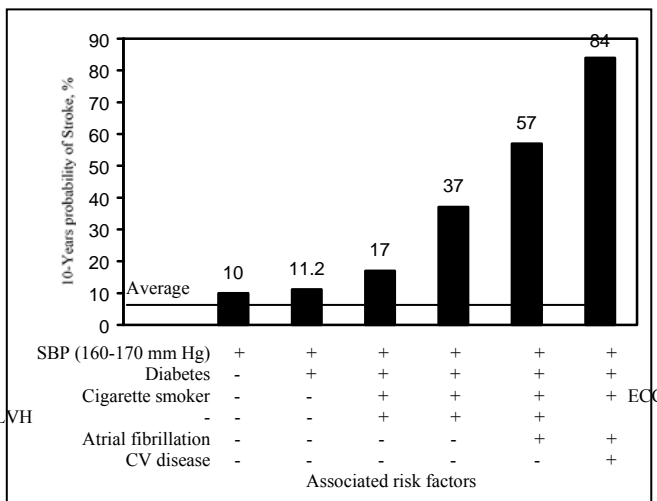
Hypertensive	Atherosclerotic
Accelerated-malignant phase	Coronary heart disease
Hemorrhagic stroke	Sudden death
Congestive Heart Failure	Other arrhythmias
Nephrosclerosis	Atherothrombotic stroke
Aortic dissection	Peripheral vascular disease
LVH	LVH

Timbulnya komplikasi-komplikasi ini merupakan inter-aksi antara hipertensi dengan berbagai faktor risiko lainnya. Hal ini dapat dilihat dari **Gambar 5** dan **Gambar 6** yang menunjukkan bagaimana peningkatan risiko penyakit jantung koroner dan risiko *stroke* sehubungan dengan adanya berbagai faktor risiko lain.

Gambar 5. Risk of coronary disease in hypertension by increasing number of risk factors in patients aged 42-43 years.



Gambar 6. Probability of stroke in men aged 63-65 years with mild hypertension, according to associated risk factors (Flamingham study).



Karena itu saat ini pengobatan hipertensi telah bergeser dari sekedar penurunan tekanan darah pada era 1950 an, pengobatan tekanan darah dan komplikasi yang timbul seperti gagal jantung, *stroke*, gagal ginjal dan lain-lain pada era sampai dengan 1980 an, sampai pada pengobatan tekanan darah dengan proteksi *end organs* era sekarang.

ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST (AIIRA)

1999 WHO – ISH *Guidelines for Initiation of Anti hypertension Treatment*, telah merekomendasikan 6 kelas anti-hipertensi yang dapat langsung diberikan secara individual baik secara sendiri-sendiri maupun secara kombinasi, yaitu:

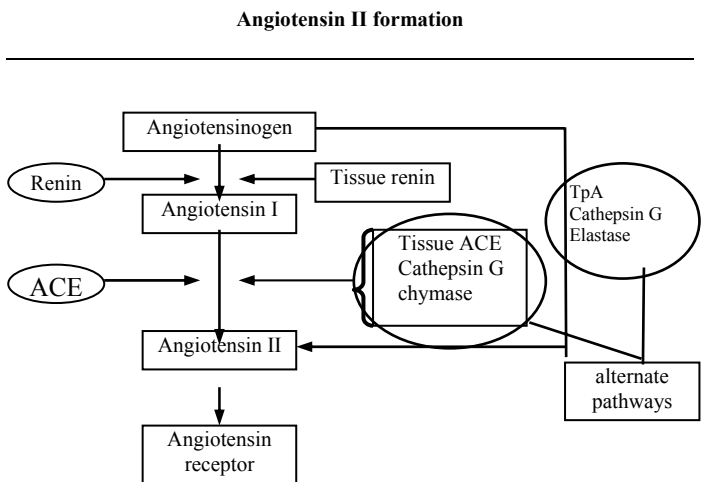
- 1) Diuretik.
- 2) Beta-bloker.
- 3) *ACE inhibitor*.
- 4) Ca-Antagonis.
- 5) *Alpha-blocker*.
- 6) *Angiotensin II Receptor blocker*.

Dari pertemuan International Forum on Angiotensin Receptor Antagonism, Monte Carlo 1999 juga telah diambil kesepakatan bahwa obat anti hipertensi yang ideal hendaknya memenuhi syarat-syarat berikut:

- 1) Once daily.
- 2) Smooth antihypertensive effect.
- 3) Well tolerated, minimal side effect.
- 4) Beneficial cardiovascular effect independent of blood pressure lowering.

Dalam hal ini tampaknya A II RA memenuhi syarat-syarat di atas. Terbentuknya Angiotensin II dapat melalui jalur umum (ACE), tetapi dapat pula lewat jalur non ACE. Hal ini tampak pada **Gambar 7**.

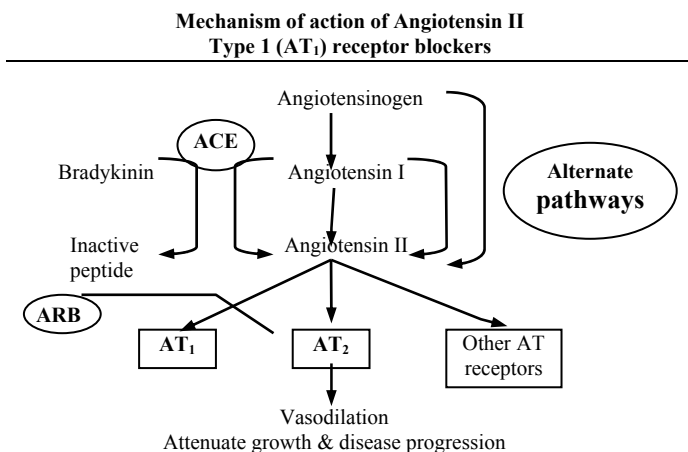
Gambar 7. Jalur ACE dan jalur alternatif (non ACE) pem-bentukan Angiotensin II.



Oleh karena itu pemberian A II RA akan memblokir total efek Angiotensin II pada reseptor AT1, sedangkan pada pemberian *ACE inhibitor* masih terjadi pembentukan Angiotensin II lewat jalur alternatif tersebut.

Seperti telah dikemukakan di depan ada dua tipe reseptor yaitu AT1 dan AT2 dengan efek kerja yang berbeda (**Gambar 4**). A II yang mestinya bekerja pada reseptor AT1 akan diblokade oleh A II RA antara lain Losartan (Angioten) dan lain-lain, sehingga terjadi penurunan tekanan darah, peningkatan RBF, penurunan retensi air dan Na dan penurunan aktivitas seluler yang merugikan (antara lain hipertrofi sel dan lain-lain). Sedangkan A II yang terakumulasi akan bekerja di reseptor AT2 dengan efek berupa: vasodilatasi, antiproliferasi. Sehingga pada akhirnya rangsangan reseptor AT2 akan bekerja sinergistik dengan efek hambatan pada reseptor AT1 (**Gambar 8**).

Gambar 8. Perbedaan kerja ACE inhibitor dan ARB/A II RA pada sistim RAS.



Penggunaan A II RA pada saat sekarang maupun di masa mendatang tampaknya mempunyai prospek yang baik. Hal ini karena A II RA dapat diberikan pada penderita hipertensi semua golongan umur, dan juga pada penderita dengan disfungsi renal dan hati. Juga dapat diberikan pada penderita hipertensi dengan penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, dislipidemia, asma bronchiale, gagal jantung, dan lain-lain. Di samping itu A II RA mempunyai prospek masa depan yang menjanjikan dengan adanya *potential end – organ protective effect (kidney, heart, blood vessel, brain)*.

RINGKASAN

Sejak diketemukannya renin lebih kurang 100 tahun yang lalu, pengetahuan tentang Renin Angiotensin-Aldosteron System telah berkembang dengan pesat, terutama sejak dua dekade terakhir. Dikenal adanya RAS sistemik dan RAS lokal/jaringan. Keduanya mempunyai fungsi dan efek yang berbeda. Angiotensin II yang memegang peranan penting dalam RAS dapat terbentuk baik melalui jalur ACE biasa maupun melalui jalur alternatif/non ACE. Angiotensin II ini akan berikatan

dengan reseptor-reseptor di jaringan yang dikenal dengan *AT receptor*. Ada beberapa tipe reseptor, terutama *AT1* dan *AT2 receptor* dengan efek kerja yang berbeda. Peranan RAS terhadap hipertensi telah lama diketahui, tetapi bagaimana peranannya terhadap perjalanan penyakit dan komplikasi yang timbul baru diketahui lebih kurang 2 – 3 dekade terakhir.

Obat-obat yang mempengaruhi jalur RAS antara lain adalah *ACE inhibitor* dan A II RA. Tampaknya A II RA merupakan obat yang mempunyai prospek yang baik karena obat ini mampu memblokir kerja semua Angiotensin II yang terbentuk baik melalui jalur ACE atau non ACE. Juga AIIRA dapat secara selektif memblokir kerja Angiotensin II pada reseptor *AT1*, sehingga A II RA di samping menurunkan tekanan darah, juga mempunyai kemampuan *end organ protection*.

KEPUSTAKAAN

1. Kannel WB. Natural history of cardiovascular risk. In: Braunwald E, Hollenberg NK, (eds) Hypertension: mechanism and therapy. Current Medicine, Philadelphia: 1997; pp 5-9.
2. Kaplan NM. Systemic Hypertension: mechanism and diagnosis. In: Braunwald E, 4th ed Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Co, 1992; pp 817-51.
3. Opie LH. The Renin Angiotensin-Aldosteron System and its role in cardiovascular regulation. In: Opie LH, 3rd ed Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. The advance continues. University of Cape Town Press, 1999; pp 1-19.
4. Pawik Supriyadi. Peranan A II RA pada pengelolaan Penyakit Jantung Hipertensi dan Hipertrofi Ventrikel Kiri. Di: Round Table Discussion PERKI Malang, Oktober 1999.
5. Pramonohadi Prabowo. Angiotensin II. Simposium Toward new era of hypertension treatment. IDI Surabaya, Juni 2000.
6. Purcell H. Clinical consequences of angiotensin converting enzyme inhibition. In: Fox K, Remme WJ, eds ACE inhibition and ischaemic heart disease. London: Science Press. 1999; pp 24-36.
7. Yogiartoro M. Angiotensin II Receptor Blocker: the present and the future. Simposium Toward the new era of hypertension treatment. IDI Surabaya, Juni 2000.