

## ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR SEBAGAI TERAPI PASIEN HIPERTENSI PRIMER DENGAN OBESITAS

Muhamad Jiofansyah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Bandar  
Lampung

### ABSTRAK

Hipertensi dan obesitas merupakan penyakit kronis yang saling berkesinambungan. Jembatan penghubung antara hipertensi dan obesitas terdapat dalam *Renin Angiotensin System* (RAS) dengan sistem hormon leptin dan adiponektin. RAS berfungsi untuk mengatur tekanan darah melalui pengendalian osmolaritas darah. Leptin merupakan hormon yang berfungsi dalam menurunkan rasa lapar. Adiponektin disekresikan oleh sel adiposit untuk regulasi glukosa dan oksidasi asam lemak. Pada suatu penelitian, ditemukan bahwa angiotensinogen pada RAS berkesinambungan dengan adiponektin. Sehingga timbul pertanyaan apakah efek intervensi ke RAS akan berefek kepada adiponektin yang merupakan salah satu hormon yang berperan dalam obesitas. Disimpulkan dari penelitian oleh Fontana et.al terdapat efek ACE *Inhibitor* terhadap leptin dan adiponektin. Subjek dengan hipertensi primer dilakukan terapi enalapril (ACE *Inhibitor*) selama 8 minggu menunjukkan peningkatan dalam kadar adiponektin dibanding dengan subjek kontrol. Namun, tidak ada hubungan yang signifikan antara intervensi dengan leptin. Jurnal ini akan menerangkan teori-teori yang mungkin dapat menjelaskan fenomena hubungan hipertensi dan obesitas, serta membuktikan terapi ACE *Inhibitor* sebagai terapi yang cocok untuk pasien hipertensi dengan obesitas.

**Kata Kunci** : ACE *Inhibitor*, obesitas, hipertensi primer, adiponektin, leptin

### ABSTRACT

*Hypertension and obesity are the diseases that's correlate to each other. The Bridge that connects between hypertension and obesity lies on Renin Angiotensin System (RAS) and leptin and adiponectin hormone system. RAS function to regulate the osmolarity of the blood circulation to control blood pressure. Leptin is a hormone that inhibit food intake. Adiponectin secreted by adipose cells to regulate blood glucose and performing the oxidation of fatty acid. In recent studies found that there's a correlation between angiotensinogen with adiponectin. Then the question emerge about an intervention on RAS could have an effect on adiponectin, the hormone that's correlate to obesity. A study from Fontana et.al found that there's a correlation on using ACE inhibitor with leptin and adiponectin. Subjects with primary hypertension with 8 weeks enalapril therapy shows an increase in adiponectin level, whilst the control group didnt show any significant change. There isn't any correlation between subject and control on leptin level. This journal may present the theories that may lead to explaining about the correlation between hypertension and obesity, and if ACE Inhibitor is the right therapy for primary hypertension patient with an obesity or not.*

**Keywords** : ACE *Inhibitor*, obesity, essential hypertension, adiponectin, leptin



## 1. PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan suatu penyakit dimana tekanan sistolik darah seseorang melebihi 130 mmHg dengan diastolik melebihi 80 mmHg.<sup>1</sup> Dikatakan sebagai “primer” dikarenakan etiologi dari hipertensi primer tidak diketahui. Sejumlah 80% - 90% hipertensi tidak diketahui etiologinya (primer), tetapi terdapat faktor yang dapat menimbulkan hipertensi primer, yaitu genetik, gaya hidup, merokok, dan lainnya.<sup>2</sup> Prevalensi hipertensi pada pasien umur 18 tahun keatas di Indonesia mencapai angka 8,4%.<sup>3</sup> Kompensasi dari tingginya tekanan darah adalah membesarnya ventrikel kiri jantung (*Left Ventricle Hypertrophy*). Hal tersebut yang menjadi salah satu akar dari komplikasi hipertensi, yaitu infark miokard. Sistem RAA (*Renin Angiotensin Aldosterone*) juga sangat berperan pada hipertensi. Sistem RAA yang aktif dengan rangsangan simpatis akan membuat retensi natrium yang mengakibatkan volume darah jadi meningkat.<sup>2</sup> Salah satu terapi farmakologi pada hipertensi adalah mengintervensi sistem RAA dengan ACE *Inhibitor*.<sup>4</sup>

Obesitas merupakan suatu penyakit yang terjadi akibat keadaan multifaktorial yang mengakibatkan kelainan dalam asupan makanan yang masuk, metabolismenya dan kelainan organik lainnya. Secara singkat, obesitas merupakan suatu keadaan dimana jaringan lemak terakumulasi banyak, yang pada akhirnya mengganggu sistem organ yang lain.<sup>2</sup> Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, dari tahun 2007 – 2018 terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kejadian obesitas. Di mana prevalensi pada tahun 2007 sekitar 13,6 hingga tahun 2018 sekitar 21,8. Hal ini juga terjadi pada nilai prevalensi *overweight*.<sup>3</sup> Menurut WHO, obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang abnormal yang bisa mengganggu kesehatan. Setiap umur memiliki IMT sebagai acuan apakah mereka terdiagnosis obesitas. Di tahun 2016 diestimasikan bahwa 13% orang dewasa terdiagnosa obesitas.<sup>5</sup> Salah satu faktor pemain dalam obesitas ini adalah hormon leptin, adiponektin dan ghrelin.<sup>2</sup>

Sistem RAA merupakan suatu sistem hormonal yang mengontrol

tekanan darah melalui retensi natrium. Perjalanan dimulai dari hormon renin pada ginjal yang mengubah angiotensinogen dari hepar menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh enzim ACE yang diproduksi di paru-paru. Angiotensin II inilah yang akan meningkatkan aktifitas simpatis, reabsorpsi natrium dibantu dengan aldosteron yang aktif akibat angiotensin II juga. Angiotensin II juga menyebabkan tersekresinya *Anti Diuretic Hormone* yang akan menambah volume darah. ACE *Inhibitor* bekerja pada sistem RAA di mana ACE inhibitor membuat ACE tidak bisa mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II.<sup>2</sup> Beberapa penelitian telah menyatakan adanya hubungan antara angiotensinogen dengan leptin, yang merupakan hormon yang penting dalam patofisiologi obesitas. Maka dari itulah dibuatnya jurnal tinjauan pustaka ini untuk mengkolerasikan kedua kejadian yang berbeda. Pasien dewasa yang terdiagnosis hipertensi dan obesitas dengan terapi farmakologi yang mengintervensi ACE, yaitu ACE *Inhibitor*.<sup>6</sup>

## 2. LANDASAN TEORI

### Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu dari sekian banyak penyakit kronis yang memiliki komplikasi yang fatal. Definisi hipertensi sendiri menurut JNC 8 adalah keadaan di mana seseorang mempunyai tekanan darah setiap saat sebesar  $\geq 130$  mmHg.<sup>4</sup> Terdapat dua tipe hipertensi, yaitu hipertensi primer (*Essential Hypertension*) dan hipertensi sekunder. Perbedaan antara kedua hal tersebut hanya di patofisiologi terjadinya hipertensi, di mana hipertensi sekunder memiliki sebab yang pasti, sedangkan hipertensi primer bersifat idiopatik.<sup>2</sup> Namun, ada beberapa faktor resiko yang bisa dikaitkan dengan patofisiologi terjadinya hipertensi primer. Pada suatu penelitian di Kota Padang dengan subjek 92 laki-laki dewasa menunjukkan ada keterkaitan antara merokok dengan kejadian hipertensi primer. Data dianalisis dengan *chi-square* dengan  $p < 0,05$ . Hasil menunjukkan bahwa adanya hubungan antara kebiasaan



merokok dengan hipertensi ( $p=0,003$ ) yang dipengaruhi dengan lama merokok dan jenis rokok. Pada penelitian tersebut juga menyatakan bahwa tekanan darah naik saat subjek sedang merokok.<sup>7</sup> Selain merokok, tentu saja masih ada faktor resiko lain seperti genetik dan pola makan.

### **Obesitas**

Salah satu parameter yang kita gunakan untuk mendiagnosa obesitas adalah dengan tabel IMT yang berbeda antar ras dan daerah. Menurut WHO, sebab dari obesitas adalah tidak seimbang antara kalori yang masuk ke dalam tubuh dengan kalor yang dibutuhkan atau yang dikeluarkan oleh tubuh. Dapat disimpulkan ada dua sebab, di mana obesitas terjadi karena asupan kalori berlebih dan aktivitas keseharian kurang untuk membakar kalori yang telah dimakan. Obesitas merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi dan infark miokard.<sup>5</sup> Dalam suatu jurnal menyinggung bahwa patogenesis dari obesitas adalah adanya resistensi leptin.<sup>8</sup> Terdapat hubungan juga antara obesitas dengan terjadinya hipertensi. Suatu jurnal artikel mengungkapkan data lingkaran perut sebagai penanda obesitas sentral memiliki hubungan dengan hipertensi. Responden berada di Minangkabau, Kota Padang, di mana lingkaran perut responden hipertensi rata-rata  $92,57 \pm 9,38$  cm, sedangkan responden tanpa hipertensi rata-rata  $87,36 \pm 14,07$  cm.<sup>9</sup>

### **Leptin, Ghrelin dan Adiponektin**

Jika kita berbicara soal berat badan dan asupan makanan, hormon seperti leptin, ghrelin dan adiponektin pasti terlibat di dalam hal tersebut. Leptin dan ghrelin telah diketahui memiliki peran penting pada keseimbangan energi. Leptin merupakan suatu mediator jangka panjang dari regulasi keseimbangan energi. Leptin dapat menekan *food intake*, sehingga sering dikaitkan dengan obesitas. Ghrelin merupakan suatu mediator jangka pendek dari regulasi keseimbangan energi yang berperan untuk menstimulasi seseorang untuk makan. Adiponektin merupakan hormone yang disekresi oleh sel lemak untuk mengatur regulasi gula darah dan oksidasi asam

lemak. Hasil penelitian pada penderita obesitas, terdapat peningkatan pada serum leptin dibandingkan ghrelin. Hal ini dikaitkan dengan kebiasaan pasien obesitas dengan asupan gizi berlebih tanpa dihambat oleh leptin. Kesimpulan yang didapat layaknya diabetes yang terjadi resistensi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia pada pasien obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingkat leptin meningkat, tetapi kebiasaan asupan gizi berlebih tidak menurun. Sedangkan untuk adiponektin tidak ada perubahan.<sup>8, 10</sup>

### **Angiotensinogen**

Angiotensinogen merupakan salah satu hormon yang disekresikan oleh hati. Angiotensinogen kemudian diubah menjadi angiotensin I oleh renin yang akan diubah menjadi angiotensin II oleh ACE. Angiotensin II kemudian bereaksi dengan berbagai organ, tetapi sistem RAA ini terfokuskan dalam keseimbangan tekanan darah. Produk-produk dari RAA (angiotensinogen, angiotensin I dan angiotensin II) dibuktikan berhubungan dengan sel lemak. Penelitian tersebut menyatakan bahwa angiotensin II memiliki efek proliferasi pada preadiposit.<sup>11</sup> Sudah jelas ada korelasi positif antara meningkatnya sel adiposa dengan tekanan darah, Salah satunya adalah karena angiotensinogen terdapat pula pada sel adiposa. Penelitian ini menunjang hipotesis bahwa jumlah angiotensinogen dan leptin yang bersirkulasi di dalam darah, berkorelasi positif dengan IMT tubuh (Angiotensinogen  $r=0,29$ ,  $P<0,01$  Leptin  $r=0,40$ ,  $P<0,001$ ).<sup>12</sup> Hal ini menjembatani obesitas dengan hipertensi. Dari landasan teori tersebut, dapat dipertanyakan bagaimana jika dilakukan intervensi pada sistem RAA sehingga ada perubahan pada hipertensi dan obesitas.

## **3. PEMBAHASAN**

Dari landasan teori, kita dapat melihat beberapa hal. Yang pertama dan tentunya jelas, obesitas merupakan faktor resiko untuk terjadinya hipertensi. Sehingga mungkin terdapat banyak pasien yang memiliki hipertensi dengan obesitas. Namun, yang menjembatani kedua hal tersebut adalah hormon leptin dan adiponektin. Telah dijelaskan di atas,



bahwa IMT berkorelasi positif dengan hormon leptin dan angiotensin. Hal ini menjawab bagaimana obesitas bisa mengakibatkan hipertensi. Kedua penyakit ini memiliki kadar angiotensin dan leptin yang tinggi. Untuk penderita hipertensi dengan obesitas, jika diintervensi dengan ACE *Inhibitor*, pastinya memiliki efek terhadap obesitasnya juga. Dalam suatu penelitian mengenai efek ACE jika diinhibisi (dengan enalapril) terhadap kadar leptin dan adiponektin pada hipertensi primer, menunjukkan bahwa setelah sistem RAA diintervensi dengan ACE *Inhibitor* (enalapril), kadar adiponektin meningkat setelah terapi selama 8 minggu. Namun, kadar leptin tidak memiliki perbedaan dengan grup kontrol.<sup>13</sup>

#### 4. KESIMPULAN

Kesimpulannya, banyak terapi untuk hipertensi primer. Namun, dalam terapi farmakologinya memiliki efek yang berbeda-beda. Sudah didapatkan jembatan penghubung antara hipertensi dengan obesitas. Terutama pada sisi leptin dan adiponektin. Disimpulkan bahwa ACE *Inhibitor* memiliki efek untuk meningkatkan kinerja adiponektin sehingga mungkin terapi ACE *Inhibitor* merupakan terapi yang cocok untuk diberikan terhadap pasien hipertensi dengan obesitas. Namun, belum diketahui apakah pada semua ACE *Inhibitor* efek adiponektin tersebut ada.

#### 5. SARAN

Untuk kelanjutan dari penelitian ini, dapat disarankan apakah ada perbedaan antara satu jenis ACE *Inhibitor* dengan yang lain dengan obesitas. Atau penelitian yang sama dengan ini, tetapi dengan subjek anak maupun orang tua.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Simple GM. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. 2017.
2. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadribarta M, Setiyohadi B, Ari Fahrial Syam. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
3. Kesehatan K. Hasil Utama Riskesdas 2018. 2018.
4. Medications BP, Changes M. JNC 8. 2014.
5. WHO. Obesity and Overweight [Internet]. fact Sheets. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Pilc K, Suchanek R, Pierzchala K, Namyslowski G, Misiolek M, Sodowski K, et al. Role of leptin, ghrelin, angiotensin ii and orexins in 3t3 L1 preadipocyte cells proliferation and oxidative metabolism. J Physiol Pharmacol. 2007;58(23):53–64.
7. Octavian Y, Setyanda G, Sulastri D, Lestari Y. Artikel Penelitian Hubungan Merokok dengan Kejadian Hipertensi pada Laki- Laki Usia 35-65 Tahun di Kota Padang. 4(2):434–40.
8. Crujeiras AB, Carreira MC, Cobia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. Life Sci [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003>
9. Sulastri D, Ramadhani R, Gizi B, Kedokteran F, Andalas U. Hubungan obesitas dengan kejadian hipertensi pada masyarakat etnik minangkabau di kota padang. Maj J Andalas. 36(2).
10. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans : a review. J Compil. 2006;8:21–34.
11. Adamczyk-sowa M, Suchanek-raif R. Role of Leptin, Ghrelin, Angiotensin II and Orexins in 3T3 L1 preadipocyte Cells Proliferation and Oxidative Metabolism. J Physiol Med Univ Silesia. 2007.
12. Ulrike Schorr; Klaus Blaschke; Selma Turan; Armin Distler; Arya. Relationship Between Angiotensinogen, Leptin and Blood Pressure Levels in Young Normotensive Men. J Hypertens. 1998;16(10).
13. Fontana V, Paula A, Faria C De, Oliveira-paula GH, Silva PS, Biagi C, et al. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Leptin and Adiponektin Levels in Essential Hypertension. Basic Clin



Pharmacol Toxicol. 2014;1–4.

