

ACE2 EXPRESSION OF HYPERTENSIVE RAT LUNGS GIVEN ACE-I, CCB, AND SWITCHING ACEI TO CCB

Muthiah Abustani^{1,2}, Aryadi Arsyad³, Irfan Idris³, Yulia Yusrini Djibir⁴, Irawaty Djaharuddin⁵, Hasim Kasim⁶, Amirah Febrianti Ismail¹

Correspondensi e-mail: aryadi.arsyad@med.unhas.ac.id

¹Mahasiswa Program Studi Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Staf Rumah Sakit Umum Pusat Sitanala, Tangerang

³ Staf Pengajar Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

⁴ Staf Pengajar Program Studi Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana, Universitas Hasanuddin, Makassar

⁵ Staf Pengajar Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

⁶ Staf Pengajar Departemen Ilmu Penyakit Dalam Divisi Ginjal Hipertensi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRACT

Background: Hypertension is the most common comorbid in COVID-19 and ACE2 as a receptor that will bind to the SARS-COV-2 virus, also plays a role in blood pressure regulation. The use of antihypertensive drugs such as ACE-I or CCB may affect ACE2 expression. The use of ACE-I during the pandemic reaped pros and cons which led to suggestions for replacing antihypertensive drug classes such as CCB. Objective: Determine the expression of ACE2 in rat lung tissue after induction of hypertension and continued with the administration of ACE-I (captopril) or CCB (amlodipine), and switching ACE-I to CCB. Method: Post control group design using 30 samples of Sprague dawley rats divided into 5 groups, namely non-hypertension, hypertension, hypertension + ACE-I, hypertension + CCB, and hypertension + ACE-I switching CCB. Induction of hypertension using L-NAME for 6 weeks and blood pressure measurement using non-invasive methods. Administration of antihypertensive drugs is given for 1 week. ACE2 expression was measured using Elabscience's® ELISA kit. Results: ACE2 expression in the nonhypertensive vs. hypertensive group found no significant difference. ACE2 expression in the hypertensive group with ACE-I vs CCB treatment was found to be higher in the CCB group ($p = 0.042$). ACE2 expression in the hypertensive group with treatment was higher than in the hypertensive group without treatment ($p = 0.001$). Discussion: ACE2 expression was higher in the group with ACE-I treatment by inhibiting the effects of angiotensin II, so ACE2 levels were increased as a compensatory mechanism. While CCB will increase Angiotensin I levels and decrease the ratio of Angiotensin (1-7) / Angiotensin I and decrease the ratio of ACE2 / ACE Conclusion: ACE2 expression increases in hypertensive lung tissue with treatment of ACE-I, CCB, and switching ACE-I to CCB.

ARTICLE INFO

Keywords:

Hypertension; Lung Tissue; ACE2; ACE-I; CCB

EKSPRESI ACE2 PADA PARU-PARU TIKUS HIPERTENSI YANG DIBERIKAN ACE-I, CCB, DAN PENGGANTIAN ACEI KE CCB

ABSTRAK

Latar belakang : Hipertensi merupakan komorbid terbanyak pada COVID-19 dan ACE2 sebagai reseptor yang akan berikatan dengan virus SARS-COV-2, juga berperan dalam regulasi tekanan darah. Penggunaan obat antihipertensi seperti ACE-I atau CCB dapat mempengaruhi ekspresi ACE2. Penggunaan ACE-I selama pandemi menuai pro dan kontra yang memunculkan saran penggantian golongan obat antihipertensi seperti CCB. Tujuan : Mengetahui ekspresi ACE2 jaringan paru tikus setelah induksi hipertensi dan dilanjutkan dengan pemberian ACE-I (kaptopril) atau CCB (amlodipine), dan switching ACE-I menjadi CCB. Metode : Post control group design menggunakan 30 sampel tikus Sprague dawley yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu non-hipertensi, hipertensi, hipertensi + ACE-I, hipertensi +

DOI:

[10.24252/kesehatan.v17i2.38444](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v17i2.38444)

CCB, dan hipertensi + ACE-I switching CCB. Induksi hipertensi menggunakan L-NAME selama 6 minggu dan pengukuran tekanan darah menggunakan metode non-invasif. Pemberian obat antihipertensi diberikan selama 1 minggu. Ekspresi ACE2 diukur menggunakan ELISA kit Elabscience®. Hasil : Ekspresi ACE2 pada kelompok non hipertensi vs hipertensi tidak ditemukan perbedaan bermakna. Ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi dengan pengobatan ACE-I vs CCB ditemukan lebih tinggi pada kelompok CCB ($p = 0.042$). Ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi dengan pengobatan lebih tinggi dibanding kelompok hipertensi tanpa pengobatan ($p = 0.001$). Diskusi : Ekspresi ACE2 lebih tinggi pada kelompok dengan pengobatan ACE-I dengan cara menghambat efek Angiotensin II, sehingga kadar ACE2 meningkat sebagai mekanisme kompensasi. Sedangkan CCB akan meningkatkan kadar Angiotensin I dan menurunkan rasio Angiotensin (1-7)/ Angiotensin I dan menurunkan rasio ACE2/ACE Kesimpulan : Ekspresi ACE2 meningkat pada jaringan paru hipertensi dengan pengobatan ACE-I, CCB, dan switching ACE-I menjadi CCB.

Kata kunci:

Hipertensi; Jaringan Paru; ACE2; ACE-I; CCB

Pendahuluan

Hipertensi merupakan suatu beban global dengan prevalensi di dunia 31,1% pada tahun 2010 (Mills et al., 2020). Data dari *World Health Organization* pada bulan Agustus 2021 menunjukkan prevalensi hipertensi pada dewasa usia 30-79 tahun meningkat dari 650 juta menjadi 1,28 miliar jiwa selama tiga puluh tahun terakhir. Meskipun persentase orang-orang yang memiliki hipertensi telah mengalami perubahan sejak tahun 1990, jumlah orang yang menderita hipertensi meningkat dua kali menjadi 1,28 miliar (WHO, 2021). Laporan WHO pada tahun 2019 penduduk dunia yang mengalami hipertensi sekitar 22%, dan Asia Tenggara menduduki peringkat ketiga dengan prevalensi sebesar 25% dari total penduduknya. Indonesia sebagai salah satu negara dari wilayah tersebut menunjukkan penduduk yang mengalami hipertensi di atas usia 18 tahun sebanyak 34,11% (Kemenkes RI, 2019).

Hipertensi menurut *American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline 2017* adalah keadaan ketika tekanan darah sistolik (SBP) ≥ 130 mmHg dan atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg (Whelton et al., 2018). Berdasarkan studi *cohort retrospective* yang dilakukan oleh Zhou et al. pada tahun 2020, hipertensi merupakan komorbid yang paling sering ditemukan (30%) pada pasien COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) dewasa di atas 18 tahun di Rumah Sakit Jinyintan dan *Wuhan Pulmonary Hospital* diikuti diabetes (19%) dan penyakit jantung koroner (8%).

Etiologi dari penyakit COVID-19 adalah virus SARS-COV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*). Virus tersebut menggunakan ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme-2*) sebagai reseptor sehingga virus dapat bereplikasi di intrasel (Khan & Zaidi, 2020). Penelitian tentang ACE2 menjadi populer sejak adanya pandemi SARS pada tahun 2005 dan saat pandemi COVID-19. Tercatat jumlah publikasi di *National Library of Medicine* penelitian yang membahas tentang ACE2 mengalami kenaikan signifikan setelah tahun 2019 (Pubmed, 2022).

ACE2 adalah enzim yang melekat pada permukaan membran sel. Enzim ini dapat ditemui di berbagai jaringan (Babadaei et al., 2020). Pada jaringan paru konsentrasi tertinggi terdapat di epitel alveolar dan epitel bronchial (Xudong et al., 2006). ACE2 berfungsi dalam mengonversi peptida vasokonstriktor menjadi peptida yang bersifat vasodilator. Hal ini menunjukkan bahwa ACE2 memiliki peranan penting dalam meregulasi tekanan darah secara fisiologis (Hamming, 2007) dan suatu sisi menjadi reseptor virus SARS-COV-2. Namun, hingga saat ini penelitian yang membahas ekspresi ACE2 pada jaringan paru dengan hipertensi baik *in vivo* maupun *in vitro* belum ada.

Efek vasodilator yang ditimbulkan dari ACE2 ini didukung dengan adanya golongan obat antihipertensi yang bekerja pada sistem angiotensin seperti ACE-I (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) (James et al., 2014) (Kementerian Kesehatan, 2019). Di Indonesia, ACE-I merupakan salah satu golongan obat antihipertensi yang masuk dalam formularium nasional yang tersedia pada layanan primer (Kementerian Kesehatan, 2019). Selama masa pandemi hingga Desember 2020 golongan obat antihipertensi yang sering digunakan di Australia adalah ACE-I atau ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) dan disusul oleh golongan obat CCB (Khattak dan Vlachadis Castles, 2021).

Meskipun golongan ACE-I sering digunakan selama masa pandemi, ternyata penggunaan ACE-I pada pasien COVID-19 menuai pro dan kontra (Trifirò et al., 2020). Pendapat yang setuju dengan penggunaan ACE-I karena adanya penghambatan *entry cellular* SARS-COV-2 (Khan & Zaidi, 2020) dan ACE-I dapat menurunkan risiko thrombosis dengan cara menurunkan nilai D-Dimer (Xue et al., 2020) sedangkan pendapat yang tidak setuju akan penggunaan ACE-I karena berpotensi menimbulkan replikasi virus yang tinggi (Khan & Zaidi, 2020) dan memberikan morbiditas yang lebih berat (Diaz, 2021). Sehingga pro dan kontra ini memunculkan saran penggantian atau *switching* golongan obat ACE-I ke golongan lain (Kuster & Osswald, 2020) seperti CCB. Namun, belum diketahui apakah terjadi perubahan ekspresi ACE2 jika golongan obat tersebut diganti atau tidak diganti.

Metode Penelitian

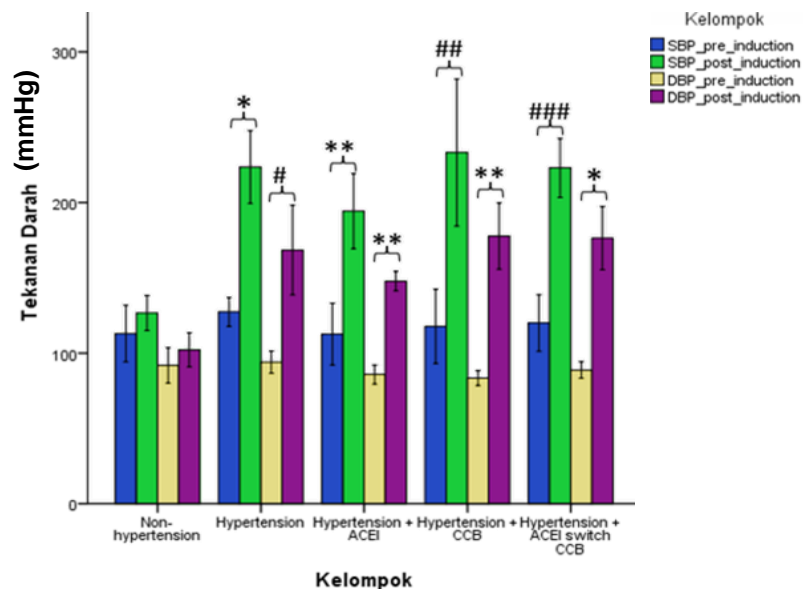
Penelitian ini telah melalui proses review Komite Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar nomor 203/UN4.6.4.5.31/PP36/2022 dengan nomor protokol UH22040147 dan jenis review *expedited*. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode eksperimental laboratorium pada tikus jantan (*Sprague dewley*) dengan rancang *post test control group design*. Total hewan uji yang digunakan adalah 30 tikus dengan berat badan rerata 150-200 gram yang terbagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok tikus 1 dengan kondisi normal (tanpa diberikan perlakuan apapun), kelompok tikus 2, 3, 4, dan 5 diinduksi hipertensi menggunakan L-NAME (*N^ω-Nitro-L-Arginine Methyl Ester Hydrochloride*) 40mg/kgbb/oral dilarutkan dalam aquades 1cc/100gram selama 6 minggu yang diperoleh dari PT. Hidayatullah Bersaudara (No. Batch N575105G). Kelompok tikus 3 dan 5 dilanjutkan dengan pemberian antihipertensi ACE-I menggunakan obat Captopril sediaan 25 mg diperoleh dari Errita Pharma (No. Reg GKL1106506310A1) dengan dosis 5mg/kgbb/oral diberikan selama 1 minggu. Setelah pemberian ACE-I selama seminggu, kelompok tikus 5 di-*switching* menjadi CCB menggunakan obat Amlodipine sediaan 5mg mg diperoleh dari Sampharindo Perdana (No. Reg GKL1823414704A1) dengan dosis 0,5mg/kgbb/oral selama 1 minggu. Kelompok 4 setelah induksi hipertensi diberikan obat golongan CCB selama 1 minggu.

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran tekanan darah metode noninvasif menggunakan *Harvard Apparatus® tail blood pressure analyzer LE5001_76-0173) Hardware User's Manual Basic Unit For Indirect Blood Pressure*. Pengukuran ekspresi ACE2 menggunakan metode ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) *Rat ACE2 ELISA kit Elabscience®* pada jaringan paru tikus yang telah diterminasi dengan metode asfiksia kemudian dicuci dengan larutan salin dan difiksasi buffer netral 10%. Pemeriksaan ELISA dilakukan dua kali uji setiap sampel dan diambil reratanya. Kemudian data diolah menggunakan program SPSS *Statistic* versi 24 dilakukan analisis deskriptif, uji normalitas data menggunakan Kolmogorov Smirnov, uji perbandingan tekanan darah sistol dan diastol preinduksi dan postinduksi kelompok 2, 3, 4, dan 5 menggunakan *t-dependent test*. Uji perbandingan tekanan darah preinduksi dan postinduksi terhadap 5 kelompok, uji perbandingan ekspresi ACE2 jaringan paru kelompok hipertensi dengan pengobatan (kelompok 3, 4, dan 5) vs tanpa pengobatan (kelompok 2) dan uji perbandingan ekspresi ACE2 jaringan paru terhadap 5 kelompok menggunakan *oneway* Anova yang dilanjutkan *post*

hoc test LSD. Uji perbandingan antara kelompok 1 vs 2, kelompok 3 vs 4, dan kelompok 3 vs 5 menggunakan *independent-t test*. Data disajikan dalam bentuk grafik tekanan darah dan ekspresi ACE2 tiap kelompok.

Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan dari bulan Oktober 2022 - April 2023, menggunakan 30 sampel diawal penelitian namun terdapat 5 sampel yang *dropout* selama penelitian pada masing-masing kelompok uji, 3 sampel setelah induksi dan 2 sampel setelah pemberian obat. Variabel tekanan darah dibagi menjadi empat yaitu tekanan darah sistol dan diastol baik pre maupun postinduksi. Tekanan darah sistol preinduksi yang paling tinggi adalah kelompok 2 (130.17 ± 10.944 mmHg) dan yang paling rendah adalah kelompok 3 (112.67 ± 20.461 mmHg). Perbedaan tekanan darah sistol preinduksi tiap kelompok tidak ditemukan bermakna ($p = 0.477$) begitupun pada tekanan darah diastol preinduksi ($p = 0.273$). Pada variabel diastol preinduksi, kelompok 2 juga memiliki tekanan darah paling tinggi yaitu 100 ± 16.112 mmHg dan yang paling rendah adalah kelompok 3 yaitu 85.83 ± 6.369 mmHg.



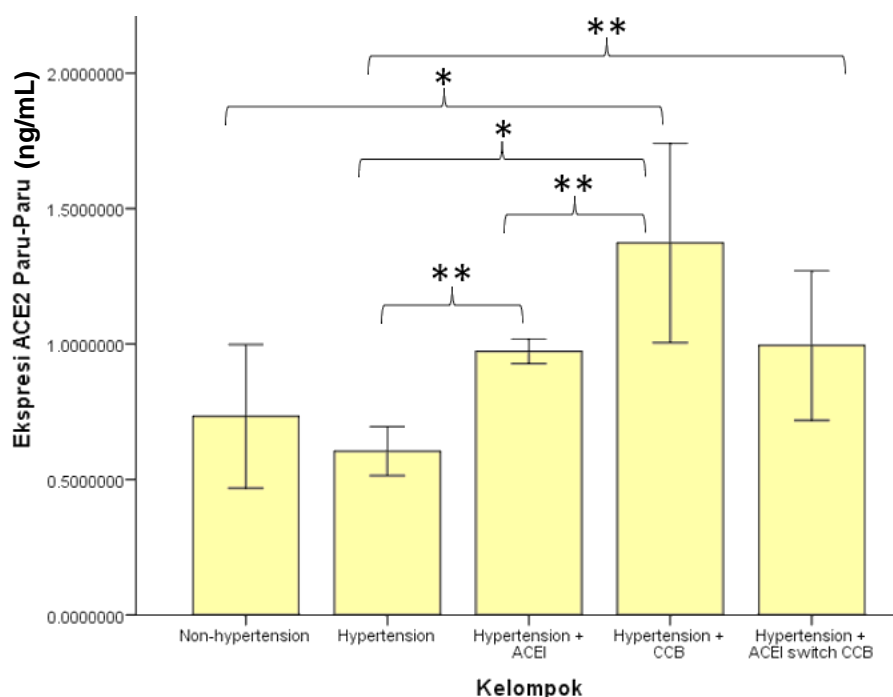
Gambar 1 . Perbedaan Tekanan Darah Tiap Kelompok Pre dan Post Induksi Hipertensi. Pada kelompok dengan induksi hipertensi terjadi peningkatan tekanan darah sistol dan diastol secara signifikan, * (p value : 0,001), ** (p value < 0.001), # (p value 0.003), ## (p value : 0.006), ### (p value : 0.002)

Perbedaan tekanan darah sistol dan diastol postinduksi ditemukan meningkat signifikan pada kelompok 2, 3, 4, dan 5 dibandingkan kelompok 1 yang tidak diinduksi hipertensi ($p < 0.001$). Peningkatan tekanan darah postinduksi tiap kelompok dapat dilihat pada gambar 1. Kelompok 4 memiliki tekanan darah yang paling tinggi baik sistol (233.20 ± 48.844 mmHg) maupun diastol (177.80 ± 22.027 mmHg) dan kelompok 1 memiliki tekanan darah yang normal dengan tekanan sistol rerata 126.67 ± 11.622 mmHg dan diastole rerata 102.17 ± 11.303 mmHg.

Ekspresi ACE2 jaringan paru kelima kelompok ditemukan paling tinggi pada kelompok 4 yang menggunakan CCB (1.3728 ng/mL \pm 0.367) dibanding kelompok 1 (0.7334 ng/mL \pm 0.265), kelompok 2 (0.6048 ng/mL \pm 0.904), kelompok 3 (0.9731 ng/mL \pm 0.453) maupun kelompok 5 (0.9945 ng/mL \pm 0.275). Ekspresi ACE2 pada kelompok 1 vs 2 ditemukan tidak ada perbedaan signifikan ($p = 0.335$), hal ini berbeda dengan kelompok hipertensi dengan pengobatan (kelompok 3, 4, dan 5) vs kelompok hipertensi (kelompok 2)

(lihat gambar 2). Pada kelompok hipertensi dengan pengobatan, ekspresi ACE2 ditemukan lebih tinggi ($p = 0.001$). Pada kelompok hipertensi dengan pengobatan ekspresi ACE2 paling tinggi pada kelompok dengan pengobatan CCB dibandingkan dengan pengobatan ACE-I ($p = 0.042$). Sedangkan perlakuan *switching* pada kelompok 5 tidak ditemukan peningkatan ekspresi ACE2 bila dibandingkan dengan kelompok 3 ($p = 0.868$).

Gambar 2. Ekspresi ACE2 Jaringan Paru Tikus Tiap Kelompok. Ekspresi ACE2 ditemukan lebih tinggi pada kelompok dengan pengobatan antihipertensi jika dibandingkan tanpa pengobatan * ($p \text{ value} < 0.001$) ** ($p \text{ value} < 0.05$)



Diskusi

Peningkatan ekspresi ACE2 berhubungan dengan beberapa faktor seperti infeksi virus yang menggunakan ACE2 sebagai reseptor virus *Middle East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) (Xiong et al., 2022), SARS-Cov dan yang terbaru adalah SARS-CoV-2 (Yang et al., 2020). Peningkatan ekspresi ACE2 ini memfasilitasi virus sebagai *viral entry* ke dalam tubuh manusia (Jia et al., 2021).

Selain itu penyakit hipertensi juga berhubungan dengan ekspresi ACE2. Tingginya ekspresi ACE2 bekerja sebagai *feedback negative* ke ACE dan mengkatalis produksi Angiotensin (1-9) dari Angiotensin I atau Angiotensin (1-7) dari Angiotensin II. Sehingga terjadi perpindahan dari efek utama vasokonstriktor dengan Angiotensin II menjadi vasodilatasi yang mempengaruhi *vascular bed* (Bosso et al., 2020). Dengan kata lain, peningkatan ACE2 ini bekerja sebagai efek protektif dalam menurunkan tekanan darah. Meskipun pada jaringan paru, ekspresi ACE2 yang tinggi berhubungan dengan pasien yang memiliki riwayat perokok berat dan penyakit COPD (Jacobs et al., 2020).

Pada hasil penelitian ini memperlihatkan ekspresi ACE2 lebih rendah pada kelompok hipertensi dibanding nonhipertensi meskipun tidak signifikan. Hal ini sejalan dengan *review article* yang telah dilakukan oleh Mizuiri, tahun 2015 yang melihat ekspresi ACE dan ACE2 menurun pada pada penyakit hipertensi dan diabetes namun menggunakan jaringan ginjal manusia dan tikus.

Sedangkan pada kelompok hipertensi dengan pengobatan vs tanpa pengobatan, menunjukkan adanya peningkatan signifikan ekspresi ACE2 pada kelompok hipertensi dengan pengobatan baik ACE-I, CCB maupun yang telah diberikan ACE-I kemudian di-switching dengan CCB dibanding kelompok hipertensi tanpa pengobatan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pranata et al. pada tahun 2020, pemberian ACE-I yang regular akan meningkatkan ekspresi ACE2. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, obat golongan ACE-I menunjukkan peningkatan ekspresi ACE2 (Dambha-Miller et al., 2020) (Saheb Sharif-Askari et al., 2020) (Lebek et al., 2020) (Burrell et al., 2012) (Li et al., 2015) (Soria-castro et al., 2016) pada studi hewan maupun manusia. Meskipun pada studi lain menunjukkan tidak terjadi peningkatan signifikan ACE2 (Wysocki et al., 2020). Pada studi tersebut menggunakan sampel tikus yang hipertensi dengan penggunaan antihipertensi selama 4 minggu.

Penggunaan ACE-I dan ARB sebagai antihipertensi meningkatkan ekspresi ACE2 dengan cara menghambat efek Angiotensin II, sehingga kadar ACE2 meningkat sebagai mekanisme kompensasi. Peningkatan ini berpotensi memfasilitasi *viral entry* SARS-CoV-2 (Khan & Zaidi, 2020) dan memperberat luaran pasien COVID-19 (Diaz, 2021). Namun, pada beberapa studi yang telah dilakukan oleh WHO pada tahun 2020, *American Heart Association* (AHA) (Semenzato et al., 2021), dan *European Society of Cardiology* (ESC) (Prof. Giovanni de Simone, 2020) penggunaan ACE-I maupun ARB tidak meningkatkan risiko terjadinya COVID-19 ataupun memperburuk luaran pasien yang terinfeksi

Selain ACE-I golongan antihipertensi yang sering digunakan adalah CCB (Khattak dan Vlachadis Castles, 2021). Pada studi tikus hipertensi sebelumnya, ekspresi ACE2 ditemukan dapat meningkat (Bai et al., 2013) (Iizuka et al., 2009) dan tidak signifikan (Sinha et al., 2020). Pada penelitian ini menggunakan induksi L-NAME yang menyebabkan tikus yang diinduksi akan terjadi defisiensi *nitric oxide* (NO) (Pechanova et al., 2020). Substansi NO sangat berperan dalam vasodilatasi pembuluh darah, sehingga ketika CCB bekerja pada *steady state plasma level* (Bulsara, Kishen G.; Cassagnol, 2023) rasio ACE2/ACE akan terpengaruh (Aritomi, 2012).

Pada studi tikus yang dilakukan oleh Aritomi pada tahun 2012, antihipertensi CCB yang masuk dalam golongan *L type CCB* seperti amlodipine memiliki efek yang berbeda terhadap ekspresi ACE2. Amlodipin akan meningkatkan kadar Angiotensin I dan menurunkan rasio Angiotensin (1-7)/ Angiotensin I dan amlodipine juga menurunkan rasio ACE2/ACE. Meskipun mekanisme kerja obat amlodipin akan menghambat influks kalsium sehingga terjadi relaksasi dan vasodilatasi (Rysz et al., 2020). Ion kalsium berperan dalam *signaling pathway* seluler termasuk ekspresi gen ACE2 (García-Escobar et al., 2022). Sehingga, dengan mekanisme CCB memodulasi kalsium intraseluler dapat memberikan efek tidak langsung pada ekspresi ACE2.

Kelompok CCB juga memiliki efek antiinflamasi dengan cara mengatur kadar kalsium intraseluler dan menurunkan respon inflamasi berlebih pada studi hewan yang dilakukan oleh Silva et al., pada tahun 2019 dan D'elia & Weinrauch pada tahun 2018. Amlodipin juga menurunkan *inflammatory markers* dan stress oksidatif pada pasien hipertensi (Kim et al., 2017). Efek antiinflamasi ini juga secara tidak langsung akan mempengaruhi ekspresi ACE2 jika dibandingkan dengan kejadian pada penyakit paru kronis yang memiliki kadar ACE2 lebih tinggi (Jacobs et al., 2020).

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan ekspresi ACE2 pada jaringan paru tikus hipertensi yang mendapatkan terapi antihipertensi (ACE-I, CCB, maupun ACEI switching CCB) dan tidak ditemukan perbedaan bermakna ekspresi ACE2 pada kelompok tikus yang mendapat terapi ACE-I dibandingkan kelompok *switching*.

Daftar Pustaka

- Aritomi, S. (2012). Cilnidipine, An L-/N-Type Calcium Channel Blocker, Changes the Circulating Angiotensin-(1-7)/Angiotensin II Ratio. *Journal of Hypertension- Open Access*, 01(01), 1–6. <https://doi.org/10.4172/2167-1095.1000102>
- Babadaei, M. M. N., Hasan, A., Bloukh, S. H., Edis, Z., Sharifi, M., Kachooei, E., & Falahati, M. (2020). The expression level of angiotensin-converting enzyme 2 determines the severity of COVID-19: lung and heart tissue as targets. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–7. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767211>
- Bai, S., Huang, Z. G., Chen, L., Wang, J. T., & Ding, B. P. (2013). Effects of felodipine combined with puerarin on ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in renovascular hypertensive rat. *Regulatory Peptides*, 184, 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2013.03.005>
- Bosso, M., Thanaraj, T. A., Abu-Farha, M., Alanbaei, M., Abubaker, J., & Al-Mulla, F. (2020). The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19. *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*, 18(September), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.017>
- Bulsara, Kishen G.; Cassagnol, M. (2023). *Amlodipine*. Statpearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/#:~:text=Peak plasma concentrations are achieved,approximately 40%25 to 60%25>
- Burrell, L. M., Burchill, L., Dean, R. G., Griggs, K., Patel, S. K., & Velkoska, E. (2012). Chronic kidney disease: Cardiac and renal angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 expression in rats after subtotal nephrectomy and the effect of ACE inhibition. *Experimental Physiology*, 97(4), 477–485. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.063156>
- D'elia, J. A., & Weinrauch, L. A. (2018). Calcium ion channels: Roles in infection and sepsis mechanisms of calcium channel blocker benefits in immunocompromised patients at risk for infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms19092465>
- Dambha-Miller, H., Albasri, A., Hodgson, S., Wilcox, C. R., Khan, S., Islam, N., Little, P., & Griffin, S. J. (2020). Currently prescribed drugs in the UK that could upregulate or downregulate ACE2 in COVID-19 disease: A systematic review. *BMJ Open*, 10(9), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040644>
- Diaz, J. H. (2021). Hypothesis: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *Journal of Travel Medicine*, 27(3), 1–7. <https://doi.org/10.1093/JTM/TAAA041>
- García-Escobar, A., Vera-Vera, S., Jurado-Román, A., Jiménez-Valero, S., Galeote, G., & Moreno, R. (2022). Calcium Signaling Pathway Is Involved in the Shedding of ACE2 Catalytic Ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19. *Biomolecules*, 12(1), 1–17. <https://doi.org/10.3390/biom12010076>
- Hamming, ME Cooper, BL Haagmans, NM Hooper, R Korstanje, ADME Osterhaus, W Timens, AJ Turner, G. N. and H. van G. (2007). *The emerging role of ACE2 in physiology and disease*. 1–11. <https://doi.org/10.1002/path>
- Iizuka, K., Kusunoki, A., MacHida, T., & Hirafuji, M. (2009). Angiotensin II reduces membranous angiotensin-converting enzyme 2 in pressurized human aortic endothelial cells. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 10(4), 210–215. <https://doi.org/10.1177/1470320309343710>
- Jacobs, M., van Eeckhoutte, H. P., Wijnant, S. R. A., Janssens, W., Brusselle, G. G., Joos, G. F., & Bracke, K. R. (2020). Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *European Respiratory Journal*, 56(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.02378-2020>
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D. T., LeFevre, M. L., MacKenzie, T. D., Ogedegbe, O., Smith, S. C., Svetkey, L. P., Taler, S. J., Townsend, R. R., Wright, J. T., Narva, A. S., & Ortiz, E. (2014). 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* -

- Journal of the American Medical Association*, 311(5), 507–520.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Jia, H., Neptune, E., & Cui, H. (2021). Targeting ACE2 for COVID-19 Therapy: Opportunities and challenges. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 64(4), 416–425. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0322PS>
- Kemkes RI. (2019). Hipertensi Si Pembunuh Senyap. *Kementrian Kesehatan RI*, 1–5. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-hipertensi-si-pembunuh-senyap.pdf>
- Kementerian Kesehatan, R. (2019). *KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/813/2019 TENTANG FORMULARIUM NASIONAL*. 8(5), 55.
- Khan, S. H., & Zaidi, S. K. (2020). Review of evidence on using ACEi and ARBs in patients with hypertension and COVID-19. *Drugs and Therapy Perspectives*, 36(8), 347–350. <https://doi.org/10.1007/s40267-020-00750-w>
- Khattak, Z., & Vlachadis Castles, A. (2021). Prescription of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blocking Agents in Australia During the COVID-19 Pandemic. *Heart, Lung and Circulation*, 30, S113–S114. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.06.048>
- Kim, H. J., Han, S. J., Kim, D. J., Jang, H. C., Lim, S., Choi, S. H., Kim, Y. H., Shin, D. H., Kim, S. H., Kim, T. H., Ahn, Y. B., Ko, S. H., Kim, N. H., Seo, J. A., Kim, H. Y., & Lee, K. W. (2017). Effects of valsartan and amlodipine on oxidative stress in type 2 diabetic patients with hypertension: A randomized, multicenter study. *Korean Journal of Internal Medicine*, 32(3), 497–504. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.404>
- Kuster, G. M., & Osswald, S. (2020). Switching antihypertensive therapy in times of COVID-19: Why we should wait for the evidence. *European Heart Journal*, 41(19), 1857. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa335>
- Lebek, S., Tafelmeier, M., Messmann, R., Provaznik, Z., Schmid, C., Maier, L. S., Birner, C., Arzt, M., & Wagner, S. (2020). Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment and haemodynamic factors are associated with increased cardiac mRNA expression of angiotensin-converting enzyme 2 in patients with cardiovascular disease. *European Journal of Heart Failure*, 22(12), 2248–2257. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2020>
- Li, Y., Zeng, Z., Li, Y., Huang, W., Zhou, M., Zhang, X., & Jiang, W. (2015). ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITION ATTENUATES LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED LUNG INJURY BY REGULATING THE BALANCE BETWEEN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2 AND INHIBITING MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE ACTIVATION. 43(4). <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000302>
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 223–237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Mizuiru, S. (2015). ACE and ACE2 in kidney disease. *World Journal of Nephrology*, 4(1), 74. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.74>
- Pechanova, O., Vrankova, S., & Cebova, M. (2020). *Chronic L-Name-Treatment Produces Hypertension by Different Mechanisms in Peripheral Tissues and Brain : Role of Central eNOS*. 46–54.
- Pranata, R., Lim, M. A., Huang, I., Raharjo, S. B., & Lukito, A. A. (2020). Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 21(2). <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>
- Prof. Giovanni de Simone. (2020). Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. In *European Society of Cardiology* (pp. 1–1).
- Pubmed. (2022). *Index @ Pubmed.Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=ace2&filter=years.1981->

2004&timeline=expanded

- Rysz, J., Franczyk, B., Rysz-Górzyńska, M., & Gluba-Brzózka, A. (2020). Pharmacogenomics of hypertension treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 1–26. <https://doi.org/10.3390/ijms21134709>
- Saheb Sharif-Askari, N., Saheb Sharif-Askari, F., Alabed, M., Tayoun, A. A., Loney, T., Uddin, M., Senok, A., Al Heialy, S., Hamoudi, R., Kashour, T., Alsheikh-Ali, A., Hamid, Q., & Halwani, R. (2020). Effect of Common Medications on the Expression of SARS-CoV-2 Entry Receptors in Kidney Tissue. *Clinical and Translational Science*, 13(6), 1048–1054. <https://doi.org/10.1111/cts.12862>
- Semenzato, L., Botton, J., Drouin, J., Baricault, B., Vabre, C., Cuenot, F., Penso, L., Herlemont, P., Sbidian, E., Weill, A., Dray-Spira, R., & Zureik, M. (2021). Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients. *Hypertension*, 77(3), 833–842. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314>
- Silva, I. V. G., De Figueiredo, R. C., & Rios, D. R. A. (2019). Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 5–9. <https://doi.org/10.3390/ijms20143458>
- Sinha, S., Cheng, K., Schäffer, A. A., Aldape, K., Schiff, E., & Ruppin, E. (2020). In vitro and in vivo identification of clinically approved drugs that modify ACE 2 expression. *Molecular Systems Biology*, 16(7), 1–9. <https://doi.org/10.15252/msb.20209628>
- Soria-castro, E., Ibarra-lara, L., Valle-mondrago, L. Del, Pe, F., Torres-narva, J. C., Cervantes-pe, L. G., Pasteli, G. S., & Rami, M. (2016). Peroxisome proliferator-activated receptor- α stimulation by clofibrate favors an antioxidant and vasodilator environment in a stressed left ventricle. *68*, 692–702. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.03.002>
- Trifirò, G., Crisafulli, S., Andò, G., Racagni, G., Drago, F., Berrino, L., Re, M., Bernardini, R., Chiamulera, C., D'Avolio, A., Pani, L., Clementi, E., Capuano, A., Scaglione, F., Danesi, R., Cirino, G., Mugelli, A., Bonanno, G., Brunello, N., ... Tagliatalata, M. (2020). Should Patients Receiving ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers be Switched to Other Antihypertensive Drugs to Prevent or Improve Prognosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Drug Safety*, 43(6), 507–509. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00935-2>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbigele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Hypertension* (Vol. 71, Issue 6). <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
- WHO. (2020). COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers. Scientific brief. *Scientific Brief*, 16(1), 120–121. <https://doi.org/10.15557/PiMR.2020.0023>
- WHO. (2021). *Hypertension*. World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_1
- Wysocki, J., Lores, E., Ye, M., Soler, M. J., & Batlle, D. (2020). Kidney and Lung ACE2 Expression after an ACE Inhibitor or an Ang II Receptor Blocker: Implications for COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(9), 1941–1943. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050667>
- Xiong, Q., Cao, L., Ma, C., Tortorici, M. A., Liu, C., Si, J., Liu, P., Gu, M., Walls, A. C., Wang, C., Shi, L., Tong, F., Huang, M., Li, J., Zhao, C., Shen, C., Chen, Y., Zhao, H., Lan, K., ... Yan, H. (2022). Close relatives of MERS-CoV in bats use ACE2 as their functional receptors. *Nature*, 612(7941), 748–757. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05513-3>
- Xudong, X., Junzhu, C., Xingxiang, W., Furong, Z., & Yanrong, L. (2006). Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sciences*, 78(19), 2166–2171.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>

Yang, J., Petitjean, S. J. L., Koehler, M., Zhang, Q., Dumitru, A. C., Chen, W., Derclaye, S., Vincent, S. P., Soumillion, P., & Alsteens, D. (2020). Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor. *Nature Communications*, 11(1).

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-18319-6>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)