

## **SISTEM RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON : PERANNYA DALAM PENGATURAN TEKANAN DARAH DAN HIPERTENSI**

Hernawati  
Jurusan Pendidikan Biologi  
FPMIPA Universitas Pendidikan Indonesia  
Jl. Dr. Setiabudi No.229 Bandung 40154  
Telp./Fax. 022-2001937  
Email : [hernawati\\_hidayat@yahoo.com](mailto:hernawati_hidayat@yahoo.com)

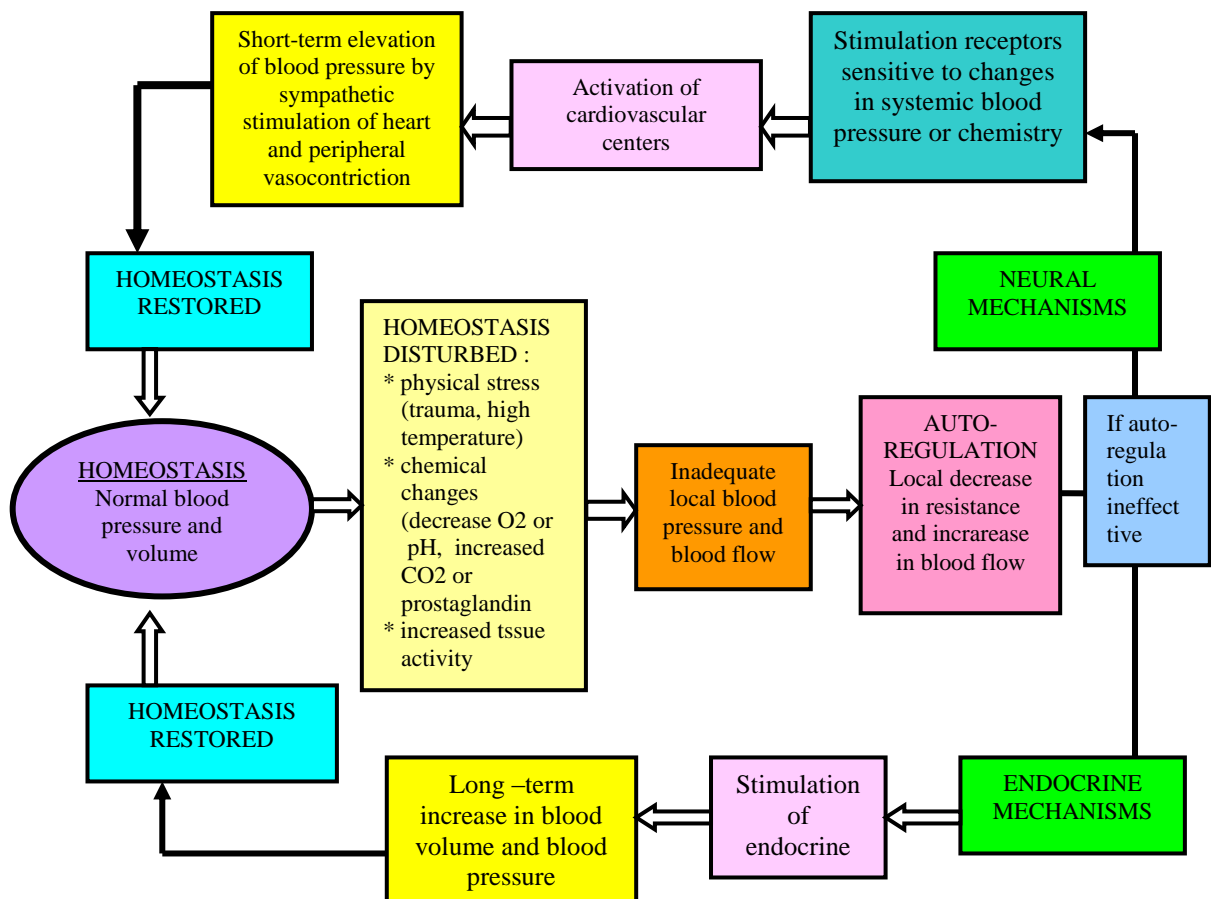
### **REGULASI SISTEM KARDIOVASKULAR**

Transpor internal pada manusia dan vertebrata lain dapat dilakukan melalui sistem sirkulasi tertutup, yang disebut dengan sistem kardiovaskular. Komponen sistem kardiovaskuler adalah jantung, pembuluh darah, dan darah (Campbell *et al.* 2004). Fungsi sistem sirkulasi adalah untuk melayani kebutuhan jaringan terutama transpor nutrisi ke jaringan, transpor produk-produk yang tidak berguna, menghantarkan hormon dari satu bagian tubuh ke bagian tubuh yang lain. Secara umum untuk memelihara lingkungan yang sesuai dalam seluruh cairan jaringan agar bisa bertahan hidup secara optimal dan untuk fungsi-fungsi sel (Guyton dan Hall, 1997).

Beberapa variabel yang mempengaruhi regulasi kardiovaskuler yaitu curah jantung (*cardiac output*), tahanan perifer (*peripheral resistance*), dan tekanan darah (*blood pressure*). Regulasi kardiovaskuler bertujuan untuk menjaga perubahan aliran darah tepat waktu, berada di dalam area yang benar dan tidak menimbulkan perubahan tekanan dan aliran darah secara drastis pada organ vital. Mekanisme yang mempengaruhi regulasi kardiovaskular yaitu mekanisme autoregulasi lokal, saraf, dan hormonal (Martini, 2001).

Aliran darah dalam jaringan terutama diatur oleh mekanisme autoregulasi lokal. Autoregulasi berarti penyesuaian otomatis dari aliran darah dalam setiap jaringan terhadap kebutuhan dari jaringan bersangkutan. Pada umumnya kebutuhan jaringan adalah berupa nutrisi. Namun dalam beberapa keadaan autoregulasi diperlukan seperti untuk regulasi pembuangan zat sisa

metabolisme dan elektrolit, dimana zat-zat tersebut dalam darah memainkan peranan penting dalam mengatur aliran darah ginjal. Di dalam otak autoregulasi untuk regulasi kadar karbondioksida, dimana zat tersebut mempengaruhi kecepatan aliran darah ke jaringan tersebut. Pada jaringan lain umumnya kebutuhan akan oksigen merupakan rangsangan yang paling kuat memunculkan autoregulasi (Guyton, 1994). Jika terjadi gangguan autoregulasi lokal pada kondisi yang normal, maka akan mengaktifkan mekanisme system saraf dan hormonal (Martini, 2001). Regulasi kardiovaskuler secara umum dapat dilihat Gambar 1.



**Gambar 1. Diagram regulasi homeostasis untuk mempertahankan tekanan darah dan aliran darah**

(Sumber : Martini 2001, yang dimodifikasi)

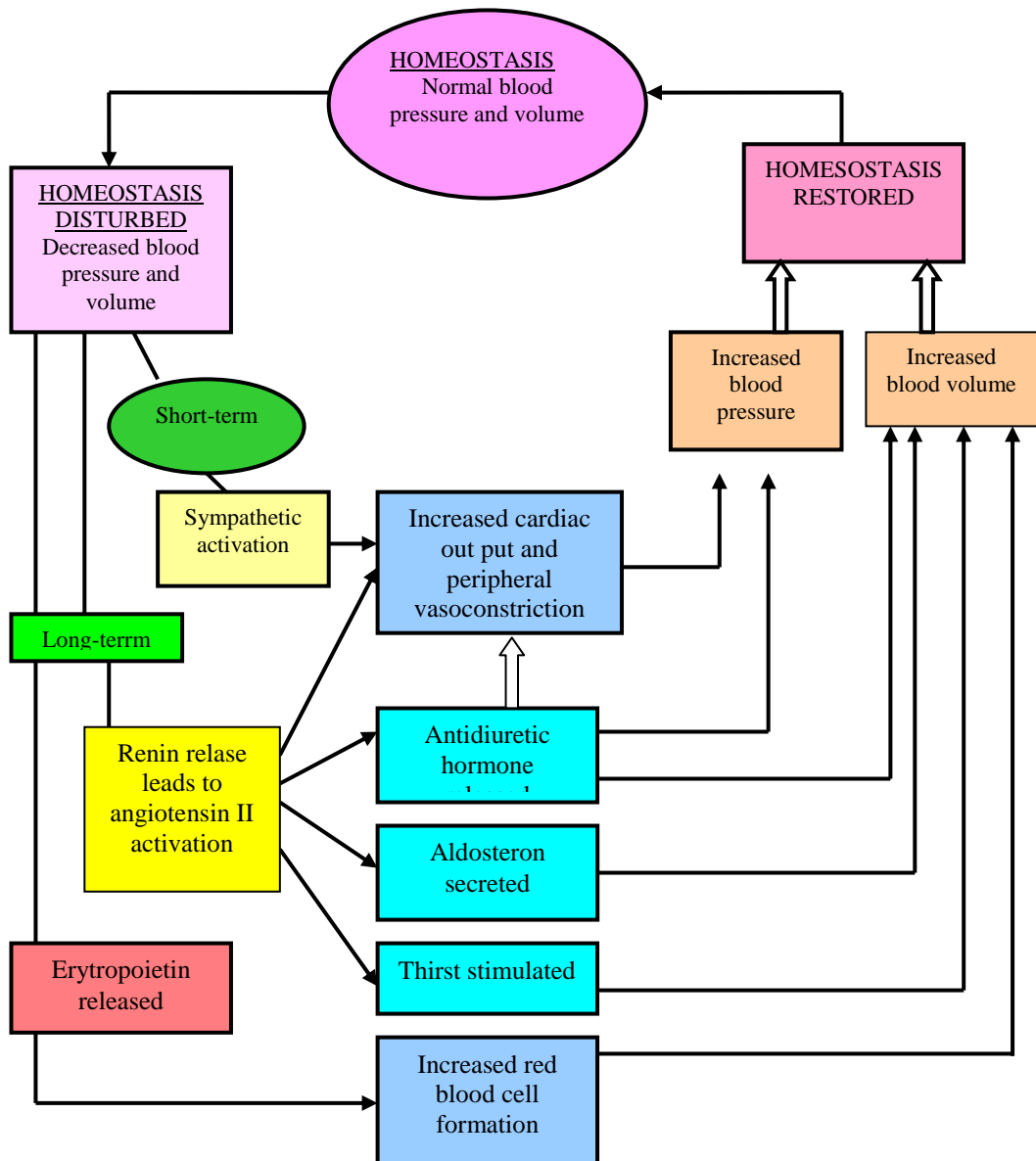
Berdasarkan Gambar 1 dapat dijelaskan bahwa keadaan homeostasis tubuh dapat mengalami gangguan yang disebabkan oleh beberapa faktor seperti : stress fisik (trauma, suhu yang tinggi), perubahan kimia (penurunan O<sub>2</sub> atau pH, peningkatan CO<sub>2</sub> atau prostaglandin), dan peningkatan aktivitas jaringan. Gangguan homeostasis tersebut akan mengakibatkan tekanan darah dan aliran darah berkurang pada jaringan, sehingga akan merangsang autoregulasi lokal menurunkan tahanan dan peningkatan aliran darah. Namun apabila autoregulasi tidak efektif, maka mekanisme saraf akan menstimulasi reseptor-reseptor yang sensitive untuk mengubah komposisi kimia dan tekanan darah sistemik yang selanjutnya mengaktifkan pusat kardivaskuler. Pada jarak waktu yang pendek terjadi peningkatan vasokonstriksi pada tekanan darah oleh menstimulasi saraf simpatis pada jantung dan periperal. Selanjutnya homeostasis tubuh akan mengembalikan volume dan tekanan darah menjadi normal kembali. Mekanisme hormonal dapat merespon apabila autoregulasi tidak efektif yaitu dengan menstimulasi kelenjar endokrin untuk melepaskan hormone yang berperan dalam pengaturan tekanan darah dan volume darah. Dalam jarak waktu yang lama maka homeostasis tubuh akan mengembalikan volume dan tekanan darah kembali normal (Martini, 2001).

Salah satu prinsip paling mendasar dalam sirkulasi adalah kemampuan setiap jaringan untuk mengendalikan aliran darah lokalnya sendiri sesuai dengan kebutuhan metaboliknya. Sebaliknya, karena kebutuhan aliran darah berubah, maka aliran darah akan mengikuti perubahan tersebut. Setiap jaringan membutuhkan aliran darah untuk kebutuhan-kebutuhan spesifik yaitu untuk penghantaran oksigen ke jaringan, penghantaran zat makanan (glukosa, asam amino, asam lemak dan sebagainya), pembuangan karbondioksida dari jaringan, pembuangan ion hidrogen dari jaringan, mempertahankan ion-ion lain jaringan dengan tepat, pengangkutan berbagai hormon dan bahan spesifik lainnya ke berbagai jaringan (Guyton dan Hall, 1997)

Pada saat keadaan kondisi homeostasis tubuh terganggu akan mengakibatkan terjadi penurunan volume darah dan tekanan darah. Melalui regulasi oleh saraf simpatis dengan jarak waktu yang pendek akan meningkatkan

*cardiac output* dan vasokonstriksi peripheral, yang selanjutnya tekanan darah meningkat dan kembali normal. Cara lain dalam merespon gangguan homeostasis akibat penurunan volume darah dan tekanan darah yaitu melalui stimulasi angiotensin II dan eritropoietin dengan tempo waktu yang panjang. Angiotensin II secara langsung akan mempengaruhi peningkatan *cardiac output* dan vasokonstriksi peripheral untuk meningkatkan tekanan darah. Selanjutnya angiotensin II akan merangsang pelepasan *antidiuretic hormone* (ADH), sekresi aldosteron, dan rasa haus untuk meningkatkan tekanan darah dan volume darah. Demikian pula dengan eritropoietin dengan cara meningkatkan pembentukan sel-sel darah merah akan meningkatkan volume darah. Adanya regulasi melalui perangsangan mekanisme saraf dan hormonal, maka homeostasis tekanan darah dan volume darah kembali normal. Gangguan homeostasis tubuh akibat terjadi penurunan volume darah dan tekanan darah dapat dijelaskan pada Gambar 2.

Pada saat terjadi gangguan homeostasis akibat terjadi peningkatan volume darah dan tekanan darah, maka peranan peptide natriuretik atrium (ANP = '*atrial natriuretic peptide*') sangat penting dalam mengembalikan volume darah dan tekanan darah kembali normal. ANP merupakan protein yang diproduksi oleh sel-sel otot jantung pada dinding atrium kanan pada saat diastole (Martini, 2001). Jadi ANP dikeluarkan pada saat volume darah meningkat dan atrium jantung meregang secara berlebihan. ANP memasuki sirkulasi dan bekerja pada ginjal untuk menyebabkan sedikit peningkatan GFR dan penurunan reabsorpsi natrium oleh duktus koligentes. Kerja gabungan dari ANP akan menimbulkan peningkatan ekskresi garam dan air yang membantu mengkompensasi kelebihan volume darah (Guyton dan Hall, 1997). ANP dapat menurunkan volume darah dan tekanan darah dengan beberapa cara yaitu meningkatkan ekskresi ion sodium pada ginjal, meningkatkan pengeluaran air dengan menaikkan volume urine yang diproduksi, mengurangi rasa haus, menghambat pelepasan ADH, aldosterone, epinephrine, dan norepinephrine, serta menstimulasi vasodilatasi peripheral. Pada saat volume darah dan tekanan darah menurun ANP tidak diproduksi oleh dinding atrium (Martini, 2001).



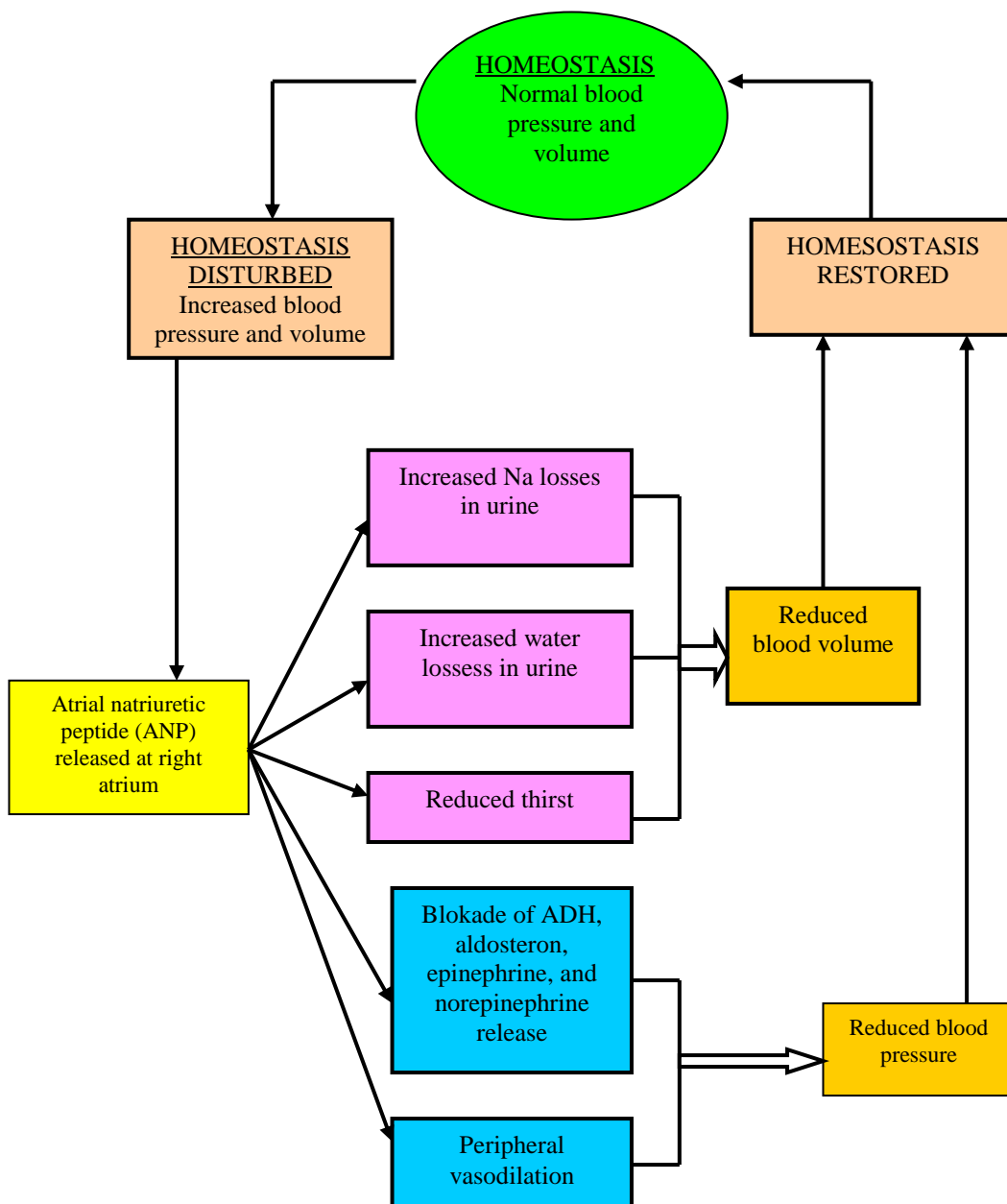
**Gambar 2. Regulasi homeostasis pada keadaan tekanan darah dan volume darah rendah**  
 (Sumber : Martini, 2001 yang dimodifikasi)

Perubahan kadar ANP mungkin membantu meminimalkan perubahan volume darah selama berbagai kelainan, seperti peningkatan asupan garam dan air. Akan tetapi, produksi ANP yang berlebihan atau bahkan tidak adanya ANP sama sekali tidak menyebabkan perubahan besar dalam volume darah, karena efek-efek tersebut dengan mudah diatasi oleh perubahan tekanan darah yang kecil melalui kerja natriuresis tekanan. Sebagai contoh, pemberian ANP dalam jumlah yang besar awalnya meningkatkan ekskresi garam dan air dalam urin dan menyebabkan penurunan volume darah. Dalam waktu 24 jam, efek tersebut telah teratasi oleh sedikit penurunan tekanan darah yang mengembalikan ekskresi urin kembali normal, walaupun ANP terus berlebihan (Guyton dan Hall, 1997). Beberapa polipeptida natriuretik telah diisolasi dari atrium berbagai species. Polipeptida tersebut mengandung cincin serupa yang dibentuk oleh satu ikatan disulfida, tetapi berbeda dengan gugus asam amino pada ujung terminal –C dan N. Pada manusia ANP yang bersirkulasi yaitu  $\alpha$ -hANP berbentuk 28 asam amino berasal dari prekursor besar yang mengandung 151 gugusan asam amino (Ganong, 1995). Mekanisme homeostasis tubuh pada saat volume darah dan tekanan darah meningkat dapat dilihat pada Gambar 3.

### **FAKTOR-FAKTOR YANG MENGONTROL TEKANAN DARAH**

Tekanan dalam suatu pembuluh darah merupakan tekanan yang bekerja terhadap dinding pembuluh darah (Guyton, 1994, Campbell, *et al.* 2004). Tekanan tersebut berusaha melebarkan pembuluh darah karena semua pembuluh darah memang dapat dilebarkan. Pembuluh vena dapat dilebarkan delapan kali lipat pembuluh arteri. Selain itu tekanan menyebabkan darah keluar dari pembuluh melalui setiap lubang, yang berarti tekanan darah normal yang cukup tinggi dalam arteri akan memaksa darah mengalir dalam arteri kecil, kemudian melalui kapiler dan akhirnya masuk ke dalam vena. Oleh karena itu tekanan darah penting untuk mengalirkan darah dalam lingkaran sirkulasi (Guyton, 1994). Tekanan darah dari suatu tempat peredaran darah ditentukan oleh tiga macam faktor yaitu (1) jumlah darah yang ada di dalam peredaran yang dapat membesarkan pembuluh darah; (2) aktivitas memompa jantung, yaitu mendorong

darah sepanjang pembuluh darah; (3) tahanan perifer terhadap aliran darah (Wulangi, 1993). Selanjutnya faktor-faktor yang mempengaruhi tahanan perifer yaitu viskositas darah, tahanan pembuluh darah (jenis pembuluh darah, panjang, dan diameter), serta turbulence (kecepatan aliran darah, penyempitan pembuluh darah, dan keutuhan jaringan) (Suprayog, 2004)



**Gambar 3. Regulasi homeostasis pada keadaan tekanan darah dan volume darah tinggi**  
(Sumber : Martini, 2001 yang dimodifikasi)

Upaya menjaga agar aliran darah dalam sirkulasi sistemik tidak naik atau turun disebabkan oleh tekanan darah yang berubah-ubah, maka penting untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata dalam batas konstan. Hal tersebut dapat dicapai melalui serangkaian mekanisme yang meliputi (1) susunan saraf, (2) ginjal, dan (3) beberapa mekanisme hormonal (Guyton 1994). Hal tersebut dapat dijelaskan sebagai berikut :

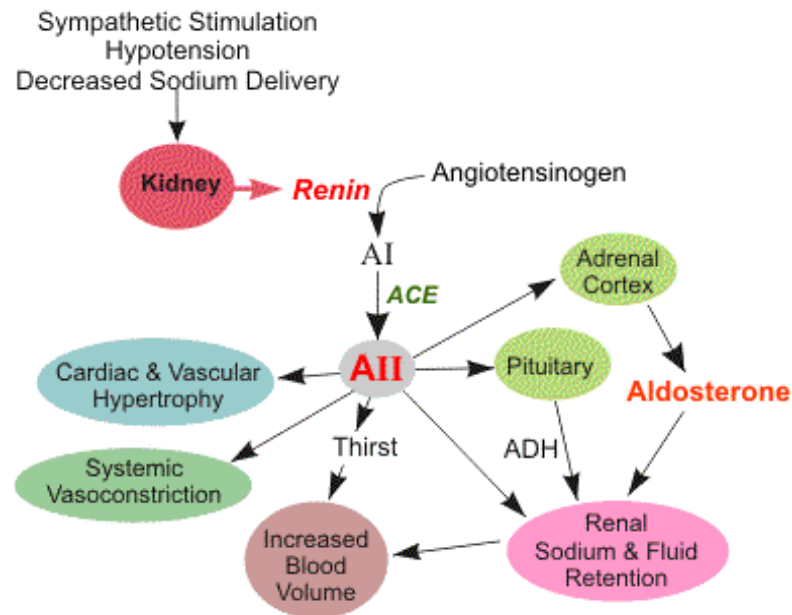
- (1) Pengaturan Melalui Saraf. Pengaturan tekanan arteri dalam jangka waktu yang waktu pendek, yaitu selama beberapa detik atau menit, hampir seluruhnya dicapai melalui refleks saraf. Salah satu yang paling penting ialah refleks baroreseptor. Bila tekanan darah menjadi terlalu tinggi , reseptor khusus yang disebut baroreseptor akan diaktifkan. Reseptor tersebut terletak di dinding aorta dan arteri karotis interna. Baroreseptor kemudian mengirimkan sinyal ke medula oblongata di batang otak. Dari media dikirimkan sinyal melalui susunan saraf otonom yang menyebabkan (a) pelambatan jantung, (b) pengurangan kekuatan kontraksi jantung, (3) dilatasi arteriol, dan (d) dilatasi vena besar. Kesemuanya bekerja bersama untuk menurunkan tekanan arteri ke arah normal. Efek sebaliknya terjadi bila tekanan terlalu rendah baroreseptor menghilangkan rangsangannya.
- (2) Pengaturan Melalui Ginjal. Tanggung jawab terhadap pengaturan tekanan darah arteri jangka panjang hampir seluruhnya dipegang oleh ginjal. Dalam hal ini ginjal berfungsi melalui dua mekanisme penting, yaitu mekanisme hemodinamik dan mekanisme hormonal. Mekanisme hemodinamik sangat sederhana. Bila tekanan arteri naik melewati batas normal, tekanan yang besar dalam arteri renalis akan menyebabkan lebih banyak cairan yang disaring sehingga air dan garam yang dikeluarkan dari tubuh juga meningkat. Hilangnya air dan garam akan mengurangi volume darah, dan sekaligus menurunkan tekanan darah kembali normal. Sebaliknya bila tekanan turun di bawah normal, ginjal akan menahan air dan garam sampai tekanan naik kembali menjadi normal.



(3) Pengaturan Melalui Hormon. Beberapa hormon memainkan peranan penting dalam pengaturan tekanan, tetapi yang terpenting adalah sistem hormon renin-angiotensin dari ginjal. Bila tekanan darah terlalu rendah sehingga aliran darah dalam ginjal tidak dapat dipertahankan normal, ginjal akan mensekresikan renin yang akan membentuk angiotensin. Selanjutnya angiotensin akan menimbulkan konstiksi arteriol diseluruh tubuh, sehingga dapat meningkatkan kembali tekanan darah ke tingkat normal.

### **PERANAN RENIN ANGIOTENSIN ALDOSTERON PADA PENGATURAN TEKANAN DARAH**

Peranan renin-angiotensin sangat penting pada hipertensi renal atau yang disebabkan karena gangguan pada ginjal. Apabila bila terjadi gangguan pada ginjal, maka ginjal akan banyak mensekresikan sejumlah besar renin. Nama “*renin* “ pertama kali diberikan oleh *Tigerstedt dan Bergman (1898)* untuk suatu zat presor yang diekstraksi dari ginjal kelinci (Basso dan Terragno, 2001). Pada tahun 1975 *Page dan Helmer* mengemukakan bahwa renin merupakan enzim yang bekerja pada suatu protein, angiotensinogen untuk melepaskan Angiotensin. Baru pada tahun 1991 *Rosivsl* dan kawan-kawan mengemukakan bahwa bahwa renin dihimpun dan disekresi oleh sel *juxtaglomerular* yang terdapat pada dinding arteriol afferen ginjal, sebagai kesatuan dari bagian macula densa satu unit nefron (Laragh 1992). Menurut Guyton dan Hall (1997), renin adalah enzim dengan protein kecil yang dilepaskan oleh ginjal bila tekanan arteri turun sangat rendah. Menurut Klabunde (2007) pengeluaran renin dapat disebabkan aktivasi saraf simpatis (pengaktifannya melalui  $\beta$ 1-adrenoceptor), penurunan tekanan arteri ginjal (disebabkan oleh penurunan tekanan sistemik atau stenosis arteri ginjal), dan penurunan asupan garam ke tubulus distal.



**Gambar 4. Proses pengeluaran renin dari ginjal, pembentukan dan fungsi angiotensin II**  
(Sumber : Klabunde, 2007)

Berdasarkan gambar di atas dapat dijelaskan pada uraian berikut. Renin bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain, yaitu suatu globulin yang disebut bahan renin (atau angiotensinogen), untuk melepaskan peptida asam amino-10, yaitu angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor yang ringan tetapi tidak cukup untuk menyebabkan perubahan fungsional yang bermakna dalam fungsi sirkulasi. Renin menetap dalam darah selama 30 menit sampai 1 jam dan terus menyebabkan pembentukan angiotensin I selama sepanjang waktu tersebut (Guyton dan Hall, 1997).

Dalam beberapa detik setelah pembentukan angiotensin I, terdapat dua asam amino tambahan yang memecah dari angiotensin untuk membentuk angiotensin II peptida asam amino-8. Perubahan ini hampir seluruhnya terjadi selama beberapa detik sementara darah mengalir melalui pembuluh kecil pada paru-paru, yang dikatalisis oleh suatu enzim, yaitu enzim pengubah, yang terdapat di endotelium pembuluh paru yang disebut *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat kuat, dan memiliki efek-efek lain yang juga mempengaruhi sirkulasi. Angiotensin II menetap dalam

darah hanya selama 1 atau 2 menit karena angiotensin II secara cepat akan diinaktivasi oleh berbagai enzim darah dan jaringan yang secara bersama-sama disebut angiotensinase (Guyton dan Hall, 1997).

Selama angiotensin II ada dalam darah, maka angiotensin II mempunyai dua pengaruh utama yang dapat meningkatkan tekanan arteri. Pengaruh yang pertama, yaitu vasokonstriksi, timbul dengan cepat. Vasokonstriksi terjadi terutama pada arteriol dan sedikit lebih lemah pada vena. Konstriksi pada arteriol akan meningkatkan tahanan perifer, akibatnya akan meningkatkan tekanan arteri. Konstriksi ringan pada vena-vena juga akan meningkatkan aliran balik darah vena ke jantung, sehingga membantu pompa jantung untuk melawan kenaikan tekanan (Guyton dan Hall, 1997).

Cara utama kedua dimana angiotensin meningkatkan tekanan arteri adalah dengan bekerja pada ginjal untuk menurunkan ekskresi garam dan air. Ketika tekanan darah atau volume darah dalam arteriola eferen turun ( kadang-kadang sebagai akibat dari penurunan asupan garam), enzim renin mengawali reaksi kimia yang mengubah protein plasma yang disebut angiotensinogen menjadi peptida yang disebut angiotensin II. Angiotensin II berfungsi sebagai hormon yang meningkatkan tekanan darah dan volume darah dalam beberapa cara. Sebagai contoh, angiotensin II menaikkan tekanan dengan cara menyempitkan arteriola, menurunkan aliran darah ke banyak kapiler, termasuk kapiler ginjal. Angiotensin II merangsang tubula proksimal nefron untuk menyerap kembali NaCl dan air. Hal tersebut akan jumlah mengurangi garam dan air yang diekskresikan dalam urin dan akibatnya adalah peningkatan volume darah dan tekanan darah (Campbell, *et al.* 2004).

Pengaruh lain angiotensin II adalah perangsangan kelenjar adrenal, yaitu organ yang terletak diatas ginjal, yang membebaskan hormon aldosteron. Hormon aldosteron bekerja pada tubula distal nefron, yang membuat tubula tersebut menyerap kembali lebih banyak ion natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan air, serta meningkatkan volume dan tekanan darah (Campbell, *et al.* 2004). Hal tersebut akan memperlambat kenaikan voume cairan ekstraseluler yang kemudian meningkatkan tekanan arteri selama berjam-jam dan berhari-hari. Efek jangka

panjang ini bekerja melalui mekanisme volume cairan ekstraseluler, bahkan lebih kuat daripada mekanisme vasokonstriksi akut yang akhirnya mengembalikan tekanan arteri ke nilai normal.

## HIPERTENSI

Suatu kondisi dimana tekanan darah di atas normal disebut hipertensi. Hipertensi sering disebut sebagai *the silent disease*. Umumnya penderita tidak mengetahui dirinya mengidap hipertensi sebelum memeriksakan tekanan darahnya. Hipertensi dikenal pula sebagai *heterogeneous group of disease* karena dapat menyerang siapa saja dari berbagai kelompok umur dan kelompok sosial ekonomi (Astawan, 2003). Hipertensi adalah suatu penyakit yang tidak menimbulkan gejala (asimptomatik). Apabila tidak terkontrol maka akan menyebabkan terjadinya gangguan pada organ-organ tubuh, seperti otak, jantung, ginjal, retina, aorta dan pembuluh darah tepi (Santoso, 1989).

Hipertensi berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi dua jenis yaitu : (1) **Hipertensi primer** atau esensial adalah hipertensi yang tidak / belum diketahui penyebabnya. Sekitar 90 % pasien termasuk katagori hipertensi primer. Berbagai faktor diduga turut berperan sebagai penyebab hipertensi primer seperti bertambahnya umur, stress psikologis, hereditas (genetis), dan jenis kelamin. (2) **Hipertensi sekunder** adalah hipertensi yang disebabkan sebagai akibat dari adanya penyakit lain (Albertus, 2007; Klabunde, 2007) atau dengan kata lain penyebabnya sudah diketahui, seperti adanya penyakit ginjal, kelainan hormonal, kegemukan, konsumsi minuman beralkohol, merokok, kurang olah raga dan pemakaian obat-obatan. Meskipun demikian hanya 50% hipertensi sekunder diketahui penyebabnya dan hanya beberapa % dapat diperbaiki atau diobati (Klabunde, 2007).

Seseorang dikatakan menderita hipertensi, apabila tekanan arteri rata-ratanya lebih tinggi daripada batas atas yang dianggap normal. Apabila dalam keadaan istirahat tekanan arteri rata-rata lebih tinggi 110 mmHg (normal dianggap sekitar 90 mmHg) maka hal ini dianggap hipertensi. Nilai tersebut terjadi bila tekanan darah diastolik lebih besar dari 90 mmHg dan tekanan sistolik lebih besar

dari kira-kira 135-140 mmHg. Pada hipertensi berat, tekanan arteri rata-rata dapat meningkat sampai 150 hingga 170 mmHg, dengan tekanan diastoliknya setinggi 130 mmHg dan tekanan arteri sistolikanya kadang sampai setinggi 250 mmHg (Guyton dan Hall 1997). Beberapa macam hipertensi yang disebabkan kelainan fungsi pengatur tekanan darah yaitu hipertensi renal, hipertensi hormonal dan hipertensi neurogenik (Guyton, 1994).

Pada tekanan yang tinggi, tekanan arteri rata-rata 50 persen atau lebih di atas normal (Guyton dan Hall, 1997). Meningkatnya tekanan darah di dalam arteri bisa terjadi melalui beberapa cara : (1) Jantung memompa lebih kuat sehingga mengalirkan lebih banyak cairan pada setiap detiknya. (2) Arteri besar kehilangan kelenturannya dan menjadi kaku, sehingga mereka tidak dapat mengembang pada saat jantung memompa darah melalui arteri tersebut. Karena itu darah pada setiap denyut jantung dipaksa untuk melalui pembuluh yang sempit daripada biasanya dan menyebabkan naiknya tekanan. Hal tersebut biasanya terjadi pada orang berusia lanjut, dimana dinding arterinya telah menebal dan kaku karena arteriosklerosis. Dengan cara yang sama, tekanan darah juga meningkat pada saat terjadi "vasokonstriksi", yaitu jika arteri kecil (arteriola) untuk sementara waktu mengkerut karena perangsangan saraf atau hormon di dalam darah. (3) Bertambahnya cairan dalam sirkulasi bisa menyebabkan meningkatnya tekanan darah. Hal tersebut terjadi jika terdapat kelainan fungsi ginjal sehingga tidak mampu membuang sejumlah garam dan air dari dalam tubuh. Volume darah dalam tubuh meningkat, sehingga tekanan darah juga meningkat.

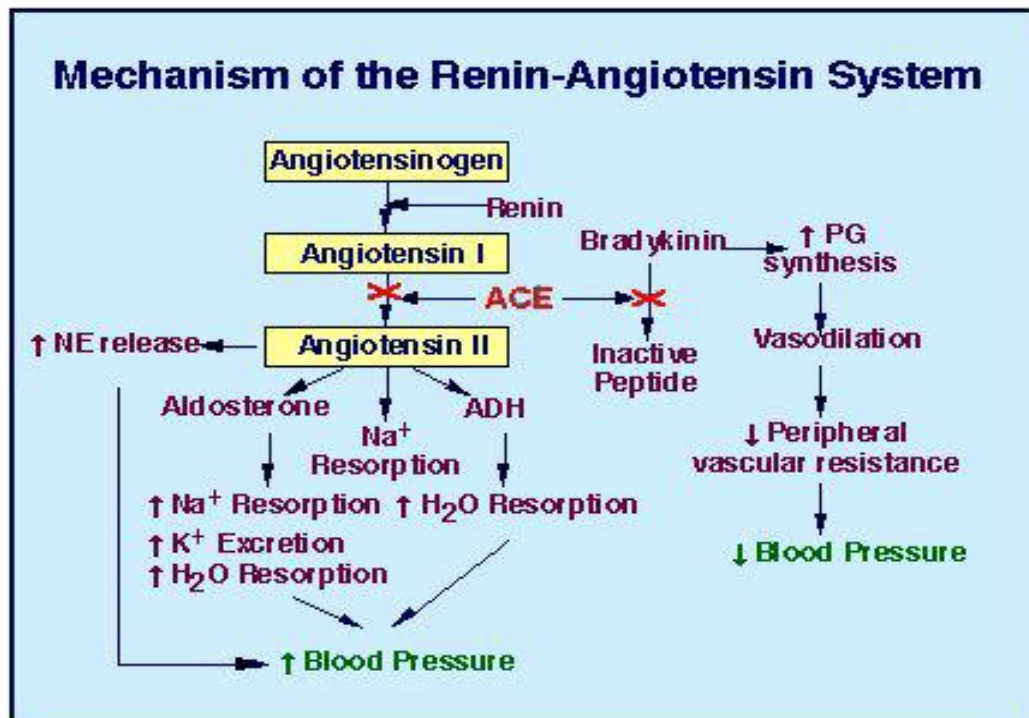
Menurut (Guyton dan Hall, 1997) efek lethal dari hipertensi terutama disebabkan tiga hal berikut : (1) Kelebihan beban kerja pada jantung, yang menimbulkan perkembangan awal dari penyakit jantung kongestif, penyakit jantung koroner, atau keduanya, yang seringkali menyebabkan kematian akibat serangan jantung. (2) Tekanan yang tinggi, yang seringkali menyebabkan rupturnya pembuluh darah utama di otak, yang diikuti oleh kematian pada sebagian besar otak, keadaan ini disebut infark serebral. Secara klinis keadaan ini dikenal dengan nama '*stroke*'. Bergantung pada bagian otak mana yang terkena, stroke dapat menyebabkan kelumpuhan, demensia, kebutaan, atau berbagai

gangguan otak yang serius lainnya. (3) Tekanan yang tinggi hampir selalu menyebabkan berbagai pendarahan pada ginjal, yang menimbulkan banyak kerusakan pada area ginjal, dan akhirnya terjadi gagal ginjal, uremia, dan kematian.

Sebagian besar penderita hipertensi diobati secara medis dengan pemberian obat antihipertensi. Beberapa kelompok obat antihipertensi yaitu diuretic, obat antiadrenergic, vasodilatator antihipertensi, sistem bloker renin-angiotensin-aldosteron, dan antagonis reseptor angiotensin II. Perspektif baru dalam pengobatan hipertensi arterial yaitu dengan mengkombinasikan inhibitor vasodilatasi angiotensin converting enzyme (ACE) dan neutral endopeptidase (NEP) (Kostova, *et al.* 2005). Mekanisme aksi ACE-inhibitor (enalapril, lisinopril, captopril dan sebagainya) yaitu dengan menghambat konversi angiotensin I inaktif menjadi angiotensin II yang aktif (vasokonstriktor poten). Selanjutnya mengubah aktivitas RAAS dan menghambat efek biologis angiotensin II (seperti meningkatkan tekanan darah dan sekresi aldosteron, menurunkan sekresi renin dan natriuresis, meningkatkan aktivitas saraf simpatetis, proliferasi sel-sel dan hipertropi (Kostova, *et al.* 2005).

### **PERANAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)**

Enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II disebut dengan *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)* (Sargowo, 1999). Perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II tidak saja terjadi di paru-paru, namun ACE ditemukan pula di sepanjang jaringan epitel pembuluh darah (Oates, 2001). Rangkaian dari seluruh sistem renin sampai menjadi angiotensin II dikenal dengan *Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)*. Sistem tersebut memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi baik sebagai salah satu penyebab timbulnya hipertensi, maupun dalam perjalanan penyakitnya (Ismahun, 2001). RAAS merupakan sistem hormonal yang kompleks berperan dalam mengontrol sistem kardiovaskular, ginjal, kelenjar adrenal, dan regulasi tekanan darah. Sistem RAAS tidak berperan sebagai sistem hormonal, tetapi dapat berperan sebagai (Kramkoowski, *et al.* 2006).



Gambar 5. Peranan ACE dalam menurunkan tekanan darah

(Sumber : [www.ovc.uoguelph.ca/BioMed/Courses/Public/Pharmacology/pharmsite/98-309/Cardio/Hypertension/hypertension\\_note.html](http://www.ovc.uoguelph.ca/BioMed/Courses/Public/Pharmacology/pharmsite/98-309/Cardio/Hypertension/hypertension_note.html))

Salah satu obat yang digunakan untuk mengembalikan tekanan darah pada penderita hipertensi yaitu ACE-inhibitor. ACE-inhibitor merupakan obat unggulan untuk penyakit kardiovaskular, terutama dalam memperbaiki fungsi dan anatomi pembuluh darah arteri, memperbaiki fungsi endotel, meregresi tunika media, meregresi dan menstabilkan plak aterosklerosis (Soemantri, *et al.* 2007). Obat-obatan yang termasuk dalam ACE inhibitor tersebut bekerja dengan menghambat efek angiotensin II yang bersifat sebagai vasokonstriktor. Selanjutnya ACE menyebabkan degradasi bradikinin menjadi peptida inaktif atau dalam pengertian bradikinin tidak diubah. Dengan demikian peranan ACE pada hipertensi yaitu meningkatkan kadar bradikinin yang memberikan kontribusi sebagai vasodilatator untuk ACE-inhibitor. Akibat vasodilatasi maka menurunkan

tahanan pembuluh peripheral, preload dan afterload pada jantung sehingga tekanan darah dapat diturunkan (Sargowo, 1999; Taddei, *et al.* 2002).

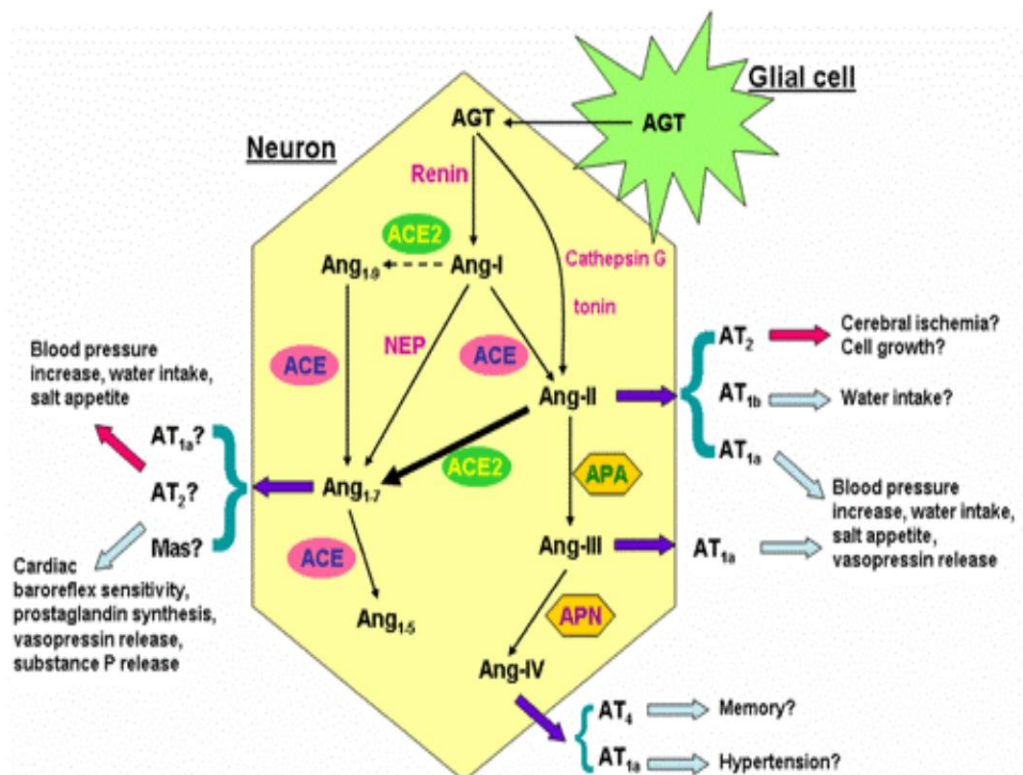
### **PERANAN ACE DI OTAK**

Angiotensinogen merupakan molekul prekursor untuk angiotensin I, II, III enzim renin, angiotensin converting enzim (ACE) dan aminopeptidase A dan N yang seluruhnya dapat disintesis di dalam otak. Reseptor-reseptor angiotensin AT(1), AT(2), dan AT(4) juga disintesis di dalam otak. Reseptor AT(1) ditemukan di beberapa bagian otak, seperti paraventricular hipotalamus, nukleus supraoptik, lamina terminalis, nukleus parabrachial lateral, dan medula ventrolateral yang diketahui mempunyai fungsi regulasi sistem kardiovaskular dan/atau keseimbangan elektrolit dan cairan tubuh. Studi immunohistokimia dan neurofarmakologi dapat menjelaskan bahwa angiotensinergik saraf digunakan angiotensin II dan/atau angiotensin III sebagai neurotransmitter atau neuromodulator di dalam bagian-bagian otak tersebut. Angiotensinogen disintesis terutama pada astrocytes, tetapi proses dimana angiotensin II menghasilkan atau menggabungkan dengan neuron untuk digunakan sebagai neurotransmitter masih belum jelas. Reseptor AT(4) serupa dengan insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) dan berperan dalam mekanisme memory. Angiotensinergik pada saraf dan peptida-peptida angiotensin penting dalam fungsi saraf dan mempunyai peranan penting homeostasis, khususnya yang berhubungan dengan fungsi kardiovaskuler, osmoregulasi dan termoregulasi (McKinley, *et al.* 2003)

Peranan angiotensin II sangat penting pada sistem kardiovaskular dan homeostatic yang dapat mengaktifkan reseptor-reseptor spesifik terutama angiotensin II tipe 1 (AT1) yang berlokasi di dalam peripheral dan otak. Fakta memperlihatkan bahwa renin angiotensin system (RAS) di dalam otak penting untuk menjaga tekanan darah normal dan perkembangan pada hipertensi. Baru-baru ini telah diketahui keberadaan ACE2 di dalam otak berperan sebagai enzim yang memodulasi aktivitas RAS otak selama perkembangan hipertensi neurogenic (Lazartigues, 2007).



Peranan reseptor AT1 yaitu menjaga keseimbangan cairan tubuh, tekanan darah, siklus hormon reproduksi, dan perilaku seksual. Reseptor AT2 mempunyai peranan pertumbuhan pembuluh darah (vascular) dan kontrol aliran darah. Reseptor AT4 terdistribusi pada neocortex, hippocampus, cerebellum, struktur ganglia basalis, dan beberapa jaringan periheral. Reseptor AT4 berperan dalam kemampuan memory, regulasi aliran darah, pertumbuhan neurit, angiogenesis dan fungsi ginjal (Wright and Harding, 1997).



Gambar 6. Peranan ACE di otak

### KASUS HIPERTENSI PADA HEWAN

Meskipun pada hewan secara umum hipertensi jarang terjadi, namun pada kucing dan anjing hal tersebut dapat diamati. Penyebab hipertensi sistemik pada kucing dan anjing diakibat oleh kerusakan ginjal, hiperadrenocortism (*Cushing's*

*disease*) dan hipertiroidism. Hipertensi pada hewan seperti halnya pada manusia tergantung pada jenis dan umur. Tekanan darah meningkat seiring dengan bertambahnya umur pada kucing dan anjing. Penyebab lainnya yaitu kelebihan pemasukan garam dalam makanan. Pada anjing betina tekanan darah lebih rendah dibandingkan pada jantan. Pada anjing (hampir semua jenis) rata-rata tekanan darah sistolik dan diastolik yaitu 133/76, namun rentangnya dari umur 6 bulan – 15 tahun rata-ratanya 108/60 - 153/92. Selanjutnya berdasarkan jenis rata-ratanya 109/67 pada Labradors umur 4 tahun, pada Deerhounds 147/82 pada umur yang sama (Anonim, 2008).

Akhir-akhir ini banyak hewan-hewan digunakan sebagai model hipertensi yang dimaksudkan untuk membuka wawasan baru pathogenesis hipertensi. Hewan model hipertensi dapat menggambarkan sebagian gambaran hipertensi pada manusia. Hewan yang dijadikan model hipertensi harus memenuhi kriteria sebagai berikut : termasuk kelompok hewan kecil, mudah diperlakukan dan diperbanyak, dapat digunakan untuk menduga potensi obat-obat antihipertensi, dapat bertahan dengan mengkonsumsi makanan yang dibatasi, dan dapat dibandingkan dengan hipertensi pada manusia (Badyal *et al.* 2003). Hewan yang banyak digunakan sebagai model hewan hipertensi yaitu anjing, tikus, kelinci, monyet, babi, dan mencit. Hewan-hewan tersebut digunakan untuk menjadi model berbagai macam hipertensi seperti hipertensi renovascular, hipertensi akibat makanan, hipertensi hormonal, hipertensi neurogenic, dan hipertensi psychogenic, hipertensi genetic (Badyal *et al.* 2003).

Beberapa karakteristik yang dihubungkan dengan hipertensi obesitas pada manusia yaitu aktivitas RAAS, sirkulasi leptin yang tinggi, penurunan konsentrasi growth hormone (GH), dan aktivitas sistem saraf simpatis. Selanjutnya hipertensi sering dihubungkan pula dengan dislipidemia, HDL kolesterol yang rendah, tingginya trigliserida. Berhubungan dengan obesitas anjing dan kelinci seringkali digunakan sebagai hewan model hipertensi obesitas yang diberikan makanan berlemak tinggi untuk mengetahui perubahan kardiovaskular yang mirip dengan hipertensi obesitas pada manusia (Anca *et al.* 2000). Penelitian lain juga dilakukan pada tikus yang obesitas yang dapat memperlihatkan beberapa

karakteristik hipertensi obesitas pada manusia, seperti peningkatan respon norepineprine plasma (Levin *et al.*1983); peningkatan konsentrasi leptin plasma, dan penurunan sekresi dan sintesis Growth Hormone (GH) (Lauterio *et al.* 1997).

### KESIMPULAN

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) merupakan bagian perputaran umpan balik kompleks yang berfungsi dalam homeostasis. Penurunan dalam tekanan darah dan volume darah akan memicu pembebasan renin dari juxtaglomerular apparatus (JGA). Selanjutnya tekanan dan volume darah yang disebabkan oleh berbagai kerja angiotensin II dan aldosteron akan mengurangi pelepasan renin. Angiotensin II dianggap berperan penting dalam terjadinya hipertensi. Sebagian besar penderita hipertensi diobati secara medis dengan pemberian obat hipertensi. Obat-obatan diuretic umumnya mengatur asupan garam dan air pada ginjal yang dapat menurunkan volume darah. Penggunaan obat-obat lainnya dapat menurunkan curah jantung (*cardiac output*), seperti *beta blockers*, *calcium-channel blocker*, *ACE-inhibitor* dan sebagainya.

### DAFTAR RUJUKAN

1. Albertus J. 2007. *Hipertensi Renovaskuler*. Tersedia : [www.tempo.co.od/medika/arsip/102001/pus-2.htm](http://www.tempo.co.od/medika/arsip/102001/pus-2.htm) (7 Nopember 2007)
2. Anca DD, Micahel J, Davies, Russell L, Prewitt, Thomas J, and Lauterio. 2000. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hipertension*, 35: 1009-1015
3. Anonim. 2007. *Alternatif pada kasus post-infark dan gagal jantung*. Simposia : edisi juni 2007 (vol.6 no.11). Tersedia : [www.majalah-farmacia.com/rubrik/one-news.asp?IDNewsr=509](http://www.majalah-farmacia.com/rubrik/one-news.asp?IDNewsr=509) (7 Nopember 2007)
4. Anonim. 2008. Hypertension and kidney disease. Animal Healt Trust ; the science behind animal welfare. Tersedia: [www.aht.org/fshees/fsheets7.html](http://www.aht.org/fshees/fsheets7.html)

(4 Januari 2008)

6. Astawan M. 2003. Cegah hipertensi dengan pola makan. PT. Kompas Cyber Media.
7. Badyal DK, Lata H, and Dadhich. 2003. Animal models of hypertension and effect of drugs. *Indian J. Of Pharm.*, 35: 349-362.
8. Basso N, Terragno, and Norberto A. 2001. History about the discovery of the renin-angiotensin system. *Hypertension*, 38(6): 1246-1249.
9. Campbell NA, Reece JB, and Mitchel LG. 2004. *Biologi*. Alih Bahasa : Wasmen Manalu. Jakarta : Erlangga.
10. Ganong WF. 1995. Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-14. Alih Bahasa : Petrus Andrianto. Jakarta : EGC Penerbit buku kedokteran.
11. Guyton AC and Hall JE. 1997. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* . Alih Bahasa : Irawati setiawan, LMA Ken Ariata Tengadi, Alex Santoso. Jakarta : EGC
12. Guyton AC. 1994. Fisiologi Tubuh Manusia. Jakarta: Binarupa Aksara.
13. Joint National Committee. 1997. Prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The sixth report : National Institute of Health, NIH publication No. 98: 4080.
14. Klabunde RE. 2007. *Cardiovascular physiology concepts*. Tersedia : <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP001.htm> (7 Nopember 2007)
15. Kostova E., Javanoska E., Zafirov D, Jakovski K, Maleva, and Slaninka-Miceska M. 2005. Dual inhibition of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase produces effective blood pressure control in spontaneously hypertensive rats. *Bratisl Lek listy*, 106(12): 407-411.
16. Laragh JH. 1992. The Renin system and Four lines of hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium connection, the proRenin vasodilator limb and plasma Renin and heart attack. *Hypertension*, 20 : 267-279.
17. Levin BE, Triscari J, and Sullivan AC. 1983. Relationship between sympathetic activity and diet-induced obesity in two rat strain. *Am. J. Physiol.*, 271: R364-R371.
18. Lauterio TJ, Barkan A, DeAngelo M, DeMott-Friberg R, Ramirez R. 1998. Plasma growth hormone secretion is impaired in obesity-prone rats before onset of diet-induced obesity. *Am. J. Physiol.* 275: E6-E11.

19. Martini FH. 2001. Fundamentals of anatomy and physiology. Fifth Edition. Upper Sadle River, New Jersey: Prentice-Hall Inc.
20. McKinley MJ, Albiston AL, Allen AM, Mathai ML, May CN, McAllen RM, Oldfield BJ, Mendelsohn FA and Chai SY. 2003. The brain renin-angiotensin system: location and physiological roles. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 35(6): 901-15
21. Oates JA, and Brown NJ. 2001. Antihypertensive agents and drugs therapy of hypertension In: Hardman JG, Gilman AG (editors). The Pharmacological basis of Theurapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill.
22. Santoso T. 1989. Penyakit jantung hipertensif. *Cermin Dunia Kedokteran*, 57: 6-9.
23. Sargowo D. 1999. Peran endotel pada patogenesis penyakit kardiovaskular dan program pencegahannya. *Medika*, 10: 643-655
24. Soematri D, Hindariati E, and Rudyatmoko. 2007. Peran ACE –inhibitor pada disfungsi endotel dan remodeling kardiovaskular. <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/082001/pus-1.html>
25. Suprayogi A. 2004. Sistem Sirkulasi (Kardiovaskuler). Buku Panduan dan Kumpulan Modul : Pelatihan singkat teknik laboratorium hewan percobaan bidang biologi dasar, Bogor 18-24 Agustus 2004. PSIH IPB dan Depdiknas.
26. Taddei S, Virdis A, Ghadom L, Sudono I, and Salvetti A. 2002. Effects antihypertensive drugs on endothelial dysfunction. *Drugs*, 62: 265-284.
27. Wikipedia Indonesia. 2007. Tekanan darah tinggi; Hipertensi. Tersedia : [http://id.wikipedia.org/wiki/tekanan\\_darah\\_tinggi](http://id.wikipedia.org/wiki/tekanan_darah_tinggi)
28. Wright JW, and Harding JW. 1997. Important role for angiotensin III and IV in the brain-angiotensin system. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 25:96-124.