

Spike Protein SARS-CoV-2 & Penyakit Kardiovaskular

by Meity Ardiana

Submission date: 06-Jun-2023 12:06PM (UTC+0800)

Submission ID: 2110018452

File name: Utk_turnitin_Buku_Referensi_Spike_Protein_SARS-COV-2.docx (2.33M)

Word count: 11791

Character count: 74560

-

Spike Protein SARS-CoV-2 & Penyakit Kardiovaskular

Penulis

Dr. dr. Meity Ardiana, Sp.JP(K)

DAFTAR ISI

Prakata

Daftar Gambar

Daftar Tabel

Daftar Singkatan

BAB 1. Pendahuluan

1.1 Sejarah

1.2 Epidemiologi

1.3 Efek pada kesehatan, ekonomi, dan sosial

1.4 COVID-19 dan penyakit kardiovaskular (secara umum)

1.5 Perkembangan tatalaksana dan penelitian saat ini (fokus pada COVID 19 & penyakit kardiovaskular)

BAB 2. Patomekanisme COVID-19 dan penyakit kardiovaskular

2.1 Penyakit kardiovaskular pada COVID-19 (epidemiologi penyakit CVD apa yang paling banyak, fokus pada bagaimana obesitas, hipertensi, gangguan koagulasi meningkatkan derajat keparahan COVID-19)

2.2 Patomekanisme hipertensi pada COVID-19

2.3 Patomekanisme gangguan koagulasi pada COVID-19

BAB 3. Spike Protein SARS-CoV-2

3.1 Jenis spike protein SARS-CoV-2

3.2 Peran spike protein SARS-CoV-2 dalam infeksi

3.3 Penggunaan Spike Protein SARS-CoV-2 sebagai model COVID-19 dalam penelitian

BAB 4. Angiotensin converting enzyme 2

- 4.1 ACE2 dan sub tipe
- 4.2 Fungsi fisiologis ACE
- 4.3 Peran ACE2 pada penyakit kardiovaskular
- 4.4 Peran ACE2 pada infeksi COVID-19
- 4.5 Pengaruh obat-obatan golongan ACE/ARB pada ACE2

BAB 5. Pengaruh pemberian perindopril pada derajat keparahan COVID-19 dan gangguan koagulasi

- 5.1 Pendahuluan dan tujuan penelitian
- 5.2 Metode
- 5.3 Hasil
- 5.4 Pembahasan

BAB 6. Pengaruh pemberian losartan pada derajat keparahan COVID-19 dan gangguan koagulasi

- 6.1 Pendahuluan dan tujuan penelitian
- 6.2 Metode
- 6.3 Hasil
- 6.4 Pembahasan

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.2. Interaksi antara penyakit kardiovaskular terhadap COVID-19.....	10
Gambar 1.3. Perbedaan hipotesis pemberian ACEi dan ARB pada COVID-19.	13
Gambar 2.1. Mekanisme yang mendasari cedera kardiovaskular yang disebabkan oleh infeksi	2
Gambar 2.2. Renin-Angiotensin System (RAS).....	10
Gambar 2.3. Patomekanisme Hipertensi dan Covid-19.....	12
Gambar 2.4. Peradangan yang diinduksi SARS-CoV-2.....	14
Gambar 2.5. Patomekanisme peradangan dan aktivasi sel endotel, trombosit, dan komplemen pada koagulopati yang diinduksi COVID-19	16
Gambar 3.1. Proses pengikatan RBD spike protein pada reseptor ACE2 sel.	18
Gambar 3.2. Proses fusi membran virus dengan membran sel inang.....	19
Gambar 3.3. Gambar skematis dari SARS-CoV-2 spike protein.	22
Gambar 3.4. Protein SARS-CoV-2-Spike terhadap jalur transduksi pensinyalan	24

BAB 1

Pendahuluan

1.1. Sejarah COVID-19

Dunia telah dikejutkan dengan kemunculan kasus pneumonia misterius pada bulan Desember tahun 2019, di Wuhan, provinsi Hubei. Ketakutan terhadap munculnya kasus outbreak yang sama seperti tahun 2003, telah membuat masyarakat panik dan menimbulkan kekacauan di berbagai belahan dunia. Sejak itulah mulai dikenal sebuah penyakit baru dengan sebutan Coronavirus 2019 (COVID-19) akibat virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* per tanggal 11 Februari 2020 oleh WHO. Wabah yang awalnya dinamai 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) itu berhasil menyebabkan krisis kesehatan, kelumpuhan ekonomi dan permasalahan sosial hampir di seluruh dunia.^{1,2}

Temuan kasus COVID-19 bermula ketika 5 kasus sindroma gangguan pernafasan akut pertama kali muncul ke permukaan pada tanggal 31 desember hingga 3 januari 2020. Secara epidemiologi, kelima kasus tersebut berhubungan dengan sebuah pasar ikan dan hewan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina¹. Tidak lama, kasus yang sama terus bertambah hingga didapatkan setidaknya 41 kasus terkonfirmasi Covid-19. Komorbiditas diketahui turut meningkatkan risiko mortalitas dan morbiditas Covid-19 setelah diketahui fakta

bahwa setengah dari pasien tersebut memiliki penyakit penyerta, salah satunya adalah penyakit kardiovaskular.³

Saat ini, penyebaran COVID-19 dari manusia ke manusia lain masih terus berlangsung, setelah sebelumnya ditemukan mutasi varian virus yang menjadi perhatian besar peneliti dan organisasi kesehatan dunia. Seperti halnya sekuel film, munculnya sekuel baru menjadi perhatian yang patut diperhitungkan setelah sebelumnya berhasil dengan sukses melumpuhkan dunia dan memicu kepanikan global. Pada akhir 2020, kemunculan varian baru Covid-19 telah meningkatkan risiko lonjakan kasus baru di berbagai negara di dunia. Organisasi kesehatan dunia membuat karakterisasi varian virus baru yang muncul menjadi *Variants of Interest* (VOI) dan *Variants of Concern* (VOCs). Pengelompokan tersebut dirasakan perlu guna memprioritaskan pemantauan dan penelitian global, sehingga mampu mencegah munculnya gelombang pandemi COVID-19 susulan, ditengah-tengah pemulihan ekonomi dan sistem kesehatan global.⁴

Baru-baru ini, varian terbaru Omicron yaitu Omicron BA.4 dan BA.5 berhasil menggegerkan dunia akibat kemampuannya yang disebut-sebut memiliki tingkat infeksi yang lebih cepat, dan diduga menurunkan efektifitas vaksin yang telah diberikan sebelumnya. Varian BA.4 secara resmi dideteksi dari sebuah spesimen yang didapatkan pada tanggal 10 Januari 2022 di Limpopo, Afrika selatan.⁵ Varian BA.5 menyusul yang juga terdeteksi pertama kali di KwaZulu-Natal,

Afrika selatan, dari sampel yang didapatkan tanggal 25 Februari 2022. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa varian baru BA.4 dan BA.5 memiliki kemampuan dalam menetralkan antibodi vaksin 5 kali lebih besar dibanding varian BA.1. Alasan ini juga menjawab mengapa terjadi lonjakan kasus terkonfirmasi baru di Afrika selatan pada pertengahan bulan April 2022 lalu.⁴

1.2.Epidemiologi COVID-19

Virus SARS-CoV-2, penyebab pandemi global COVID-19, menjadi tiga dari tujuh keluarga CoV paling mematikan yang pernah ditemukan umat manusia dalam 20 tahun terakhir. Ketiga virus tersebut diketahui mampu mengecoh sistem pertahanan alami tubuh dan menyebabkan pneumonia mematikan pada manusia. SARS-CoV-2 juga menjadi virus dengan kemampuan berevolusi cepat, sehingga memiliki kemampuan beradaptasi sebagai upaya mempertahankan diri yang pada akhirnya menyebabkan infeksi baru.⁶

Data epidemiologi mingguan terbaru menyebutkan adanya 6,737,389 kasus baru per-tanggal 13-20 Juli 2022, dengan total 12,547 kematian baru di seluruh dunia. Total kasus terkonfirmasi hingga saat ini mencapai 565,207,160 dengan angka kematian mencapai 6,373,739 di seluruh dunia.⁷ Meskipun kasus COVID-19 berangsur-angsur mulai terkontrol,

dunia saat ini tengah bersiap-siap menghadapi gelombang kejutan yang disebabkan oleh kemunculan berbagai varian baru.⁴

Menurut data yang dirilis WHO, regio Asia bagian tenggara yang terdiri dari 11 negara yaitu Bangladesh, Bhutan, Democratic People's Republic of Korea, India, Indonesia, Maldives, Myanmar, Nepal, Sri Lanka, Thailand, dan Timor-Leste menyumbang 10% (59,076,731) dari total angka terkonfirmasi di seluruh dunia. Angka kematian pada regio yang sama diketahui sebesar 791,463 orang dan menyumbang setidaknya 12% dari total angka kematian akibat COVID-19 di seluruh dunia⁷. Indonesia sebagai negara dengan penduduk terbesar ke-4 didunia, sekaligus menjadi negara berkembang dengan populasi terbesar di Asia tenggara, memiliki angka kasus terkonfirmasi COVID-19 sebesar 6,154,494 dengan total kematian sebesar 156,880 jiwa⁷. Data tersebut terus berubah dan telah mengalami penurunan kasus baru mingguan seiring dengan perkembangan pengetahuan mengenai COVID-19 dan distribusi vaksin di seluruh dunia⁷.

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, pasien dengan penyakit penyerta kardiovaskular seperti sindrom koroner akut (ACS) dan gagal jantung kongestif (CHF) meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pasien Covid-19 diseluruh dunia⁸. Penelitian yang dilakukan pada 5700 pasien melaporkan kejadian hipertensi (56,6%), penyakit arteri koroner (11,1%) dan gagal jantung kongestif (6,9%) sebagai

komorbiditas umum yang paling sering menyertai kasus terkonfirmasi COVID-19⁹. Studi lain melaporkan adanya peningkatan risiko kematian sebesar lima kali lipat pada pasien dengan komorbid penyakit kardiovaskular (10,5% vs 2,3%)¹⁰. Dampak COVID-19 terhadap sistem kardiovaskular tidak boleh diremehkan, seiring dengan peningkatan bukti-bukti terbaru yang melaporkan beberapa kejadian komplikasi seperti miokarditis (7-17%), gagal jantung (24%), aritmia (17%) dan komplikasi trombotik (31%), yang diidentifikasi pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit.¹¹

1.3. Efek pada kesehatan, ekonomi, dan sosial

Dampak pandemi Covid-19 telah menyebabkan kelumpuhan diberbagai sektor, terutama sektor ekonomi dan sosial. Sektor kesehatan, sebagai garda terdepan penanganan pandemi, nampaknya dipertaruhkan dan sedang bertahan dalam ketidakpastian kondisi pandemi akibat minimnya pengetahuan dan pengalaman pada kasus baru Covid-19. Sistem kesehatan terus mengalami adaptasi dan perubahan strategi untuk menghindari jatuhnya sektor kesehatan yang disebabkan ketidakseimbangan tenaga medis dan pelayan medis akibat peningkatan kasus Covid-19. Darurat Covid-19 juga mengakibatkan risiko krisis di berbagai sektor yang mendorong pemerintah di seluruh dunia untuk beradaptasi guna terhindar dari jatuhnya berbagai sektor krusial terutama kesehatan, ekonomi dan sosial.¹²

Pandemi COVID-19, tidak dipungkiri lagi, secara nyata telah menyebabkan permasalahan pada sektor kesehatan, yang telah dirasakan oleh sistem kesehatan di berbagai belahan dunia. Salah satu contoh sistem kesehatan yang terdampak sebagai akibat pandemi adalah sistem kesehatan negara Brazil yang menunjukkan kolapsnya sistem kesehatan yang dibuktikan dengan tingkat keterisian ICU sebesar 90% pada bulan Maret 2021. Sementara itu, sebuah studi retrospektif terhadap 250.000²⁹ pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit Brasil menunjukkan 80% pasien yang membutuhkan ventilasi invasif meninggal, dimana angka ini lebih tinggi dari rata-rata tingkat kematian dunia¹³. Dampak kesehatan juga lebih dirasakan pada kelompok rentan yang berisiko lebih tinggi terkena dampak langsung maupun tidak langsung COVID-19.¹⁴ Angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi dalam waktu cepat menyebabkan gangguan terhadap sistem kesehatan secara umum yang berakhir dengan jatuhnya sistem kesehatan.¹⁵ Kebijakan selama pandemi yang membatasi interaksi sosial turut menyumbang berbagai permasalahan kesehatan yang terjadi diseluruh dunia. Secara nyata pandemi juga memicu 25% peningkatan prevalensi ansietas dan depresi diseluruh dunia.¹⁶ Peran gender wanita, usia yang lebih muda dan adanya riwayat penyakit kronis/psikologis sebelumnya telah terbukti berisiko lebih besar terhadap permasalahan kesehatan mental seperti ansietas, depresi, PTSD, distress psikologis dan risiko stres.¹⁷

Berbagai kebijakan yang muncul sebagai tindakan yang diambil untuk mencegah perluasan infeksi seperti *social distancing*, *lockdown* dan karantina wilayah, menyebabkan terhambatnya perkembangan sektor ekonomi dan gangguan interaksi sosial yang menimbulkan permasalahan baru di seluruh dunia¹⁸. Pandemi juga memicu ketakutan dan kecemasan yang hebat, akibat guncangan ekonomi dan kemunculan resesi ekonomi di seluruh dunia. Hilangnya pekerjaan, pendapatan jutaan orang, pembatasan kegiatan ekonomi, penghentian produksi dan distribusi, turunnya konsumsi masyarakat, hambatan penjualan barang dan jasa, serta ketidakpastian pasar dan hilangnya sektor pekerjaan/sektor yang lebih informal, telah menjadi bukti permasalahan ekonomi dan dampak riil krisis ekonomi dunia yang disebabkan oleh pandemi COVID-19.¹⁹

Terganggunya sektor ekonomi disebabkan oleh dua faktor utama. Pertama, pertumbuhan eksponensial epidemi global, secara langsung berkontribusi pada ketidakpastian pasar keuangan dan pasar modal yang cukup besar. Kedua, negara-negara berusaha secara ketat mengatur pergerakan manusia dan transportasi (isolasi sosial) untuk memantau pertumbuhan epidemi dan secara signifikan mengurangi aktivitas ekonomi, memberikan tekanan pada kegiatan ekonomi konsumtif maupun ekonomi produktif.²⁰ Meskipun demikian, kebijakan isolasi sosial terbukti menjadi penanganan paling efektif dalam mengendalikan fase awal

dan akhir penularan, meskipun berkontribusi terhadap permasalahan ekonomi dan kesehatan yang lebih besar di masa mendatang.²¹

Para ahli ekonom juga telah memperkirakan bahwa pandemi COVID-19 akan memperlambat Pertumbuhan Produk Domestik Bruto (PDB) sebesar satu setengah poin persentase untuk tahun 2020, yang dirasakan oleh seluruh negara di dunia (dari 2,9% menjadi 2,4%).²² Kondisi ini membuat *The World Trade Organization* (WTO) dan *Organization for economic cooperation and development* (OECD) mengakui fakta bahwa pandemi COVID-19 menjadi permasalahan ekonomi terbesar yang terjadi di dunia sejak darurat finansial yang terjadi pada tahun 2008-2009.²³

1.4. COVID-19 dan penyakit kardiovaskular (secara umum)

Penyakit kardiovaskular menjadi salah satu penyakit penyerta paling umum yang ditemukan pada kasus COVID-19. Data komorbiditas pasien COVID-19 di Italia menunjukkan 59,7% kasus memiliki komorbid hipertensi. Prevalensi hipertensi juga ditemukan lebih tinggi pada pasien COVID-19 kritis yang meninggal di *Intensive Care Unit* (ICU) dibandingkan dengan pasien yang berhasil melewati fase kritis di ICU.²⁴ Penelitian di Wuhan, Cina menunjukkan peningkatan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular (10,5%) dan hipertensi (6,0%).²⁵

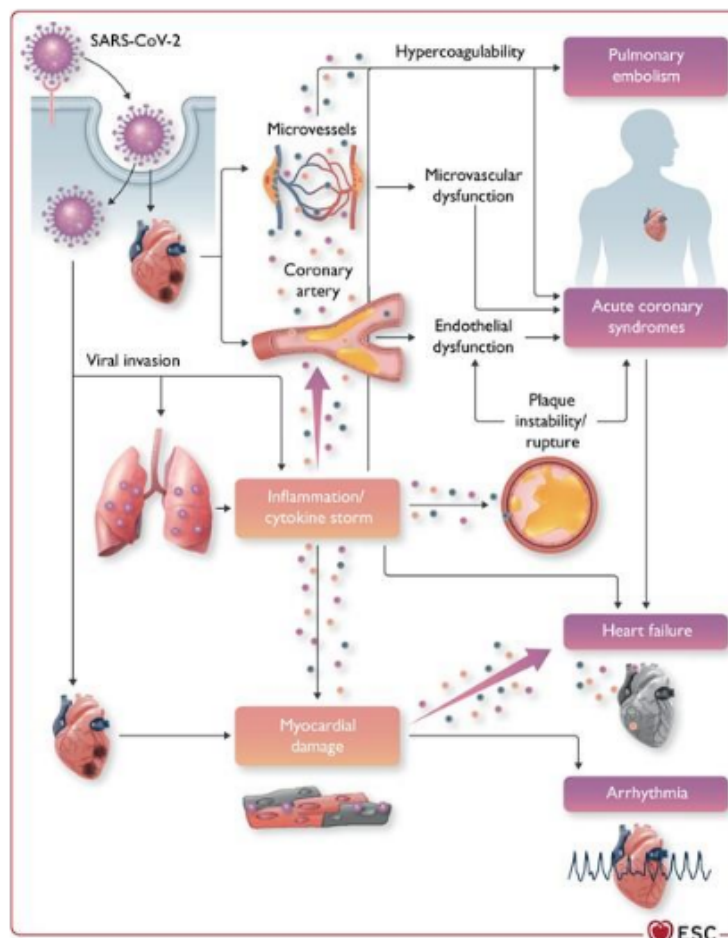
Salah satu komplikasi kardiovaskular akibat COVID-

19 yang paling ditakutkan adalah gangguan hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas juga menjadi salah satu gangguan kardiovaskular terpenting yang paska infeksi COVID-19. Studi menunjukkan adanya penurunan kadar antitrombin III secara signifikan, namun sebaliknya, kadar D-dimer dan fibrinogen justru meningkat pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19. Angka mortalitas meningkat seiring dengan peningkatan D-dimer dan kadar *fibrin degradation products* (FDP). Hal tersebut menunjukkan bahwa gangguan aktivasi sistem koagulasi dan disfungsi endotel merupakan dampak dari proses inflamasi sistemik akibat infeksi COVID-19 yang berhubungan dengan inflamasi vaskular.²⁶

COVID-19 juga terbukti memperburuk komorbiditas kardiovaskular yang telah terkontrol baik dengan pengobatan sebelumnya. COVID-19 berkontribusi memicu ketidakstabilan fungsi jantung dan vaskular akibat proses infeksi dan perjalanan penyakit yang terjadi.²⁷ Penelitian telah menunjukkan proses patofisiologi COVID-19 sehingga mempengaruhi sistem kardiovaskular yaitu: 1. Abnormalitas reseptor ACE2, 2. Sindroma pelepasan sitokin, 3. Cedera sel miokard langsung, dan 4. Ruptur plak akibat peradangan sistemik dan trombosis koroner. Mekanisme lain yang juga diduga turut menjadi penyebab gangguan kardiovaskular secara tidak langsung adalah penggunaan obat-obatan COVID-19 seperti kortikosteroid, obat antivirus, dan agen imunomodulator dan imunostimulan lainnya yang mungkin

bersifat kardiotoxik.²⁸

Inflamasi sistemik dan gangguan proses hemostasis akibat infeksi virus SARS-CoV-2, menjadi penyebab awal komplikasi kardiovaskular dengan tingkat risiko kematian yang tinggi. Beberapa komplikasi kardiovaskular yang dapat terjadi antara lain: 1. Miokarditis, Cedera Miokard, dan Peningkatan Enzim Jantung, 2. Gagal jantung, 3. Aritmia dan Serangan Jantung Mendadak, 4. Kelainan Tromboemboli dan Koagulasi, serta 5. Sindrom Koroner Akut (SKA).²⁸



Gambar 1. 1. Interaksi antara penyakit kardiovaskular terhadap COVID-19.²⁹

1.5. Perkembangan tatalaksana dan penelitian saat ini (fokus pada COVID 19 & penyakit kardiovaskular).

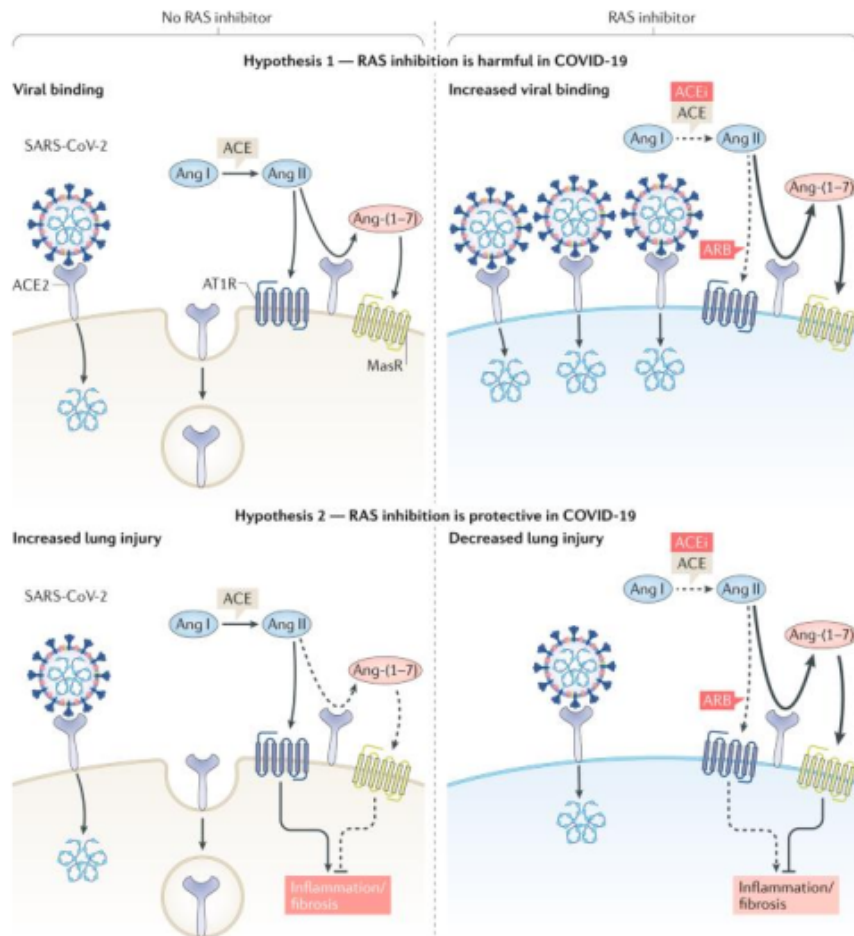
Kemajuan dibidang pengobatan COVID-19 dengan komorbiditas penyakit kardiovaskular telah menjadi titik awal dalam mencegah meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19. Dengan semakin banyaknya penelitian dan dibukanya forum diskusi ilmu pengetahuan baru diseluruh dunia, telah meningkatkan pemahaman serta ilmu pengetahuan mengenai peran infeksi COVID-19 pada tubuh manusia. Salah satu target potensial terapi COVID-19 adalah *Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2)*.³⁰

Seorang peneliti bernama Monteil et al, telah mengembangkan suatu *human recombinant soluble angiotensin-converting enzyme 2 (hrsACE2)* sebagai kompetitor reseptor ACE2 di permukaan sel. Pada dasarnya obat ini bekerja sebagai ACE2 yang larut (*soluble*), bekerja dengan mengikat spike protein virus secara kompetitif, sehingga mengganggu proses ikatan spike protein-reseptor ACE2, mencegah proses infeksi secara dini.³¹

Beberapa obat tertentu juga diketahui memiliki target potensial yang dapat memodulasi reseptor ACE2. Mekanisme obat-obat tersebut bekerja dengan mengikat/merubah reseptor ACE2 yang menyebabkan hambatan pada proses ikatan spike protein virus pada reseptor ACE2 permukaan sel. Beberapa diantaranya adalah Arbidol dan Klorokuin fosfat (CQ).³²

Obat lain yang juga dapat mencegah perburukan gejala

COVID-19 dengan komorbid kardiovaskular adalah RAS inhibitor. RAS inhibitor terdiri dari *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors* (ACEi) dan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB). RAS inhibitor bekerja dengan cara memodulasi ACE2 baik secara langsung maupun tidak langsung, yang mengubah angiotensin II menjadi angiotensin 1-7, sehingga mengurangi vasokonstriksi akibat sistem RAAS.³² Beberapa hipotesis penelitian menganggap penggunaan obat ACEI dan ARB merugikan pasien COVID-19 karena dapat mempengaruhi ekspresi reseptor ACE2 (gambar 1.2 A). Sayangnya, hal tersebut tidak terbukti hingga saat ini.^{33,34} Bahkan, pemberian ACEI dan ARB dapat meningkatkan kadar ACE2, mencegah badai sitokin, sehingga berpotensi menjadi salah satu pendekatan yang efektif untuk mencegah gejala berat dari COVID-19 (gambar 1.2 B).^{35,36}



Gambar 1. 2. Perbedaan hipotesis pemberian ACEi dan ARB pada COVID-19.³⁶

BAB 2

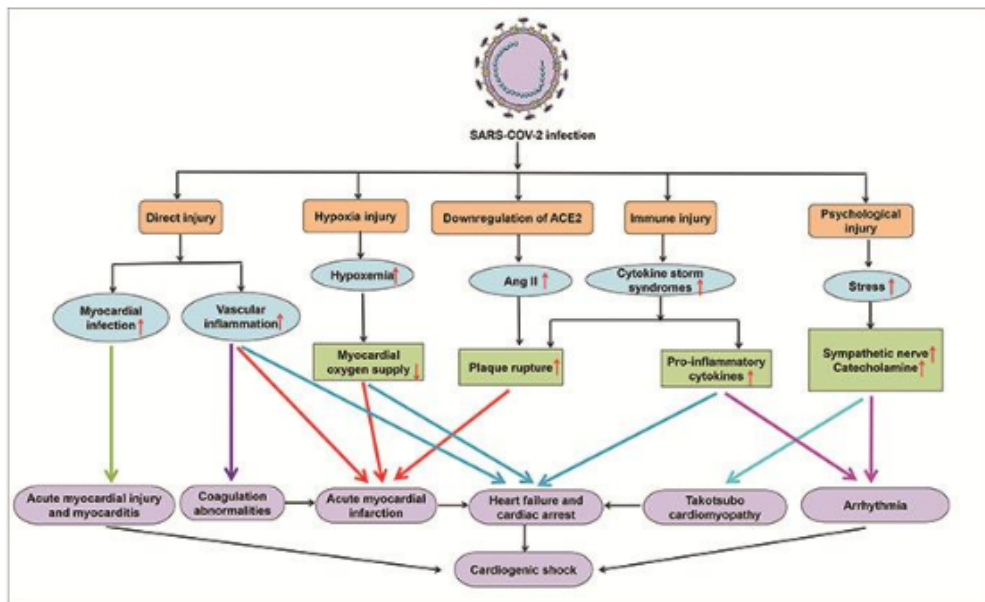
PATOMEKANISME COVID-19 DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

2.1. Penyakit Kardiovaskular Pada COVID-19

³ *Coronavirus disease-2019* (COVID-19) yang disebabkan oleh novel coronavirus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) telah berkembang pesat secara global menjadi pandemi. Berdasarkan laporan WHO, saat ini kasus konfirmasi COVID-19 telah mencapai 70.000.000 kasus dengan lebih dari 1.500.000 kematian di seluruh dunia. Infeksi SARS-CoV-2 dapat secara langsung atau tidak langsung menyebabkan beberapa komplikasi jantung pada pasien COVID-19, seperti cedera miokard akut dan miokarditis, gagal jantung dan henti jantung, aritmia, infark miokard akut, syok kardiogenik, kardiomiopati Takotsubo, dan kelainan koagulasi.³⁷

Beberapa pasien COVID-19 yang memiliki penyakit kardiovaskular dan faktor resiko yang mendasari (hipertensi, obesitas, diabetes, penyakit jantung koroner, gagal jantung, dll) menunjukkan hasil klinis dengan tingkat keparahan dan mortalitas yang lebih besar, termasuk kebutuhan akan ventilasi mekanis.^{37,38} Berdasarkan hasil laporan Wu & Mcgoogan (2020) menunjukkan bahwa diantara 72.314 kasus COVID-19,

tingkat kematian yang disebabkan karena penyakit kardiovaskular adalah 10,5% dan 6,0% untuk hipertensi.³⁹



Gambar 2. 1. Mekanisme yang mendasari cedera kardiovaskular yang disebabkan oleh infeksi.³⁷

Ruan *et.al*⁴⁰ melaporkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat memicu miokarditis fulminan, yang mengakibatkan cedera miokard akut dan iskemia miokard yang ditandai dengan peningkatan kadar serum troponin I jantung (hs-cTn1), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, CRP, dan kadar kreatinin serum, sehingga pada pasien COVID-19 memerlukan perawatan secara intensif di ICU.⁴¹ Hal tersebut menunjukkan bahwa tingkat keparahan COVID-19 terlibat dalam terjadinya cedera miokard akut. Oleh karena itu penting untuk memantau dan mengelola cedera miokard pada pasien dengan COVID-19 yang parah.³⁷

Selain itu, Infeksi virus SARS-CoV-2 juga dapat

memperburuk gagal jantung atau bahkan menginduksi terjadinya gagal jantung akut. Chen *et al.*⁴² telah melaporkan bahwa komplikasi jantung lebih sering terjadi pada pasien yang meninggal dengan COVID-19, diantaranya cedera jantung akut (72/94; 77%) dan gagal jantung (41/83; 49%). Gagal jantung yang sering terjadi pada pasien COVID-19 merupakan gagal jantung kanan dan terkait dengan adanya hipertensi pulmonal. Keterlibatan paru-paru pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan tidakseimbangannya ventilasi-perfusi dan hipoksia pembuluh darah paru. Kemudian, terjadilah oklusi mikrovaskular dan penurunan kapasitas residual fungsional, sehingga meningkatkan resistensi pembuluh darah paru, yang mengakibatkan hipertensi pulmonal dan gagal jantung kanan.³⁷

Aritmia adalah manifestasi kardiovaskular yang umum dijelaskan pada pasien COVID-19, akan tetapi manifestasi klinis yang terkait dengan aritmia terkadang tertutup oleh gejala pernapasan.³⁷ Jantung berdebar merupakan salah satu gejala awal pada beberapa pasien COVID-19, yang mengindikasikan kemungkinan terjadinya aritmia. Selain itu, laporan dari 138 pasien rawat inap dengan COVID-19 di Wuhan, Cina, menunjukkan bahwa 23 pasien mengalami aritmia, di mana 16 pasien (44,4%) dirawat di ICU.⁴³ Oleh karena itu, pasien COVID-19 dengan gejala berat harus dipantau secara ketat ketika mengalami takikardia paroksismal atau peningkatan denyut nadi yang tidak sesuai dengan status

penyakitnya.³⁷

Infark miokard akut merupakan komplikasi jantung yang umum pada pasien dengan pneumonia virus. Berdasarkan data dari Komisi Kesehatan Nasional China menunjukkan bahwa 17% pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 memiliki penyakit jantung coroner, khususnya, pasien dengan gejala COVID-19 yang berat mengalami peningkatan aktivitas koagulasi, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi D-dimer (>1 g/l).^{42,44} Peradangan lokal, induksi faktor prokoagulan, dan perubahan hemodinamik dapat meningkatkan risiko ruptur plak aterosklerosis, yang mengakibatkan terjadinya infark miokard akut. Dengan demikian, pasien dengan gejala COVID-19 yang berat terkait erat dengan terjadinya infark miokard akut.³⁷

Kardiomiopati Takotsubo merupakan sindroma yang ditandai dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri secara akut dan sementara yang biasanya dipicu oleh stresor fisik atau emosional salah satunya infeksi.⁴⁴ Pandemi COVID-19 telah menyebabkan krisis kesehatan yang menyebabkan ketakutan, kesusahan dan kecemasan dengan manifestasi klinis kardiovaskular yang muncul. Dalam studi kohort retrospektif pada 1914 pasien dengan COVID-19, kejadian kardiomiopati Takotsubo meningkat secara signifikan sebesar 7,8%, dibandingkan dengan kejadian prapandemi yang berkisar antara 1,5% hingga 1,8%.⁴⁵ Sementara itu, di antara 21 pasien dengan gejala COVID-19 yang berat, tujuh (33,3%) pasien

mengalami kardiomiopati dilatasi, yang ditandai dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri, tanpa riwayat disfungsi sistolik sebelumnya.⁴⁶ Dengan demikian, pandemi COVID-19 saat ini dapat menjadi pemicu terjadinya kardiomiopati Takotsubo, hal ini diduga karena adanya tekanan psikologis dan emosional secara berlebihan selama periode isolasi.³⁷

Obesitas merupakan salah satu faktor resiko yang diduga sangat berperan dalam gejala berat pada pasien COVID-19. Data epidemiologi dari Amerika Serikat menunjukkan bahwa setidaknya 25% pasien yang meninggal karena COVID-19 memiliki obesitas dan 21% memiliki penyakit kardiovaskular.⁴⁷ Pasien COVID-19 dengan obesitas terbukti memiliki faktor resiko yang lebih tinggi untuk mendapatkan perawatan intensif dan memiliki resiko kematian yang lebih tinggi. Dengan adanya penumpukan adiposit pada pasien obesitas akan memperkuat respon pro-inflamasi terhadap infeksi virus COVID-19. Pada individu dengan obesitas, terdapat disregulasi yang ditandai dari respon mieloid dan limfoid pada adiposit yang mengakibatkan disregulasi profil sitokin (Interleukin-6 (IL-6)).⁴⁸ Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya gangguan metabolik dan endokrin seperti resistensi insulin dan disregulasi adipokin yang mengganggu metabolisme lipid dan asam lemak. Oleh karena itu, adanya gangguan pada adiposit khususnya di lokasi viseral dapat mengakibatkan gangguan inflamasi yang berat yang dapat berpengaruh pada sistem kardiovaskular.⁴⁹

Hipertensi merupakan faktor resiko yang diduga sangat berperan dalam gejala berat pada pasien COVID-19. Dalam salah satu studi yang dilakukan antara 11 Desember 2019 dan 29 Januari 2020 di Wuhan dengan data yang mencakup 1.099 pasien COVID-19, 165 pasien ($\pm 15\%$) memiliki tekanan darah tinggi. Pada studi yang sama melaporkan 23,7% pasien hipertensi memiliki tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien normotensi 13,4%. Sedangkan, 35,8% pasien hipertensi mendapatkan perawatan intensif di unit perawatan intensif (ICU) dan ventilasi mekanis dibandingkan dengan pasien normotensif 13,7%.⁵⁰ Mekanisme yang menghubungkan hipertensi dan COVID-19 belum sepenuhnya dijelaskan akan tetapi diduga terkait dengan disfungsi endotel dan ketidakseimbangan Renin Angiotensis Sistem (RAS). Aktivasi sumbu RAS (ACE/Ang II/AT₁R) konvensional secara paralel dengan down-regulation sumbu non-konvensional (ACE2/Ang1-7/Mas) diduga sebagai faktor yang mendasari gejala berat pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.^{51,52} Selain itu, hipertensi juga dikaitkan dengan disfungsi endotel dan keadaan pro-inflamasi, yang mencakup tingkat Ang II, kemokin, dan sitokin (interleukin-6 (IL-6) dan faktor nekrosis tumor- α (TNF- α)). Oleh karena itu, ketidakseimbangan RAS dan peningkatan sitokin pro-inflamasi dapat memperberat gejala pasien COVID-19 dengan hipertensi.⁵³

Infeksi SARS-CoV-2 dapat meningkatkan risiko

tromboemboli arteri dan vena karena hiperkoagulabilitas, disfungsi endotel, dan peradangan pembuluh darah. Parameter koagulasi menjadi abnormal, seperti PT, APTT, produk degradasi fibrin, dan D-dimer. Peningkatan kadar produk degradasi fibrin dan D-dimer diduga terkait erat dengan prognosis yang buruk.⁵⁴ Dalam laporan awal yang melibatkan 1099 pasien COVID-19 dari China, 46% pasien mengalami peningkatan kadar D-dimer (>0,5 mg/l) (60% pasien dengan gejala yang berat). Selain itu, terjadi hiperkoagulasi yang ditandai dengan kadar faktor VIII dan fibrinogen yang meningkat.⁵⁵ Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 memiliki kelainan koagulasi, yang dapat bermanifestasi klinis pada sistem kardiovaskular.

Syok kardiogenik merupakan komplikasi lanjut dari COVID-19 yang diawali karena kegagalan biventrikular dan vasoplegia.⁵⁶ Sebuah studi yang dilakukan oleh Yu *et al*⁵⁷ diantara 226 pasien yang dirawat di ICU karena COVID-19 yang berat, tiga (1,3%) pasien mengalami syok kardiogenik. Selain itu, syok kardiogenik sering bercampur dengan jenis syok lain setelah infeksi SARS-CoV-2, seperti syok vasoplegik. Sebagai catatan, dukungan sirkulasi dan pernapasan dengan kombinasi oksigenasi membran ekstrakorporeal (ECMO) dan alat bantu ventrikel perkutan harus dipertimbangkan pada pasien COVID-19 dengan kombinasi syok kardiogenik dan vasoplegik.⁵⁶

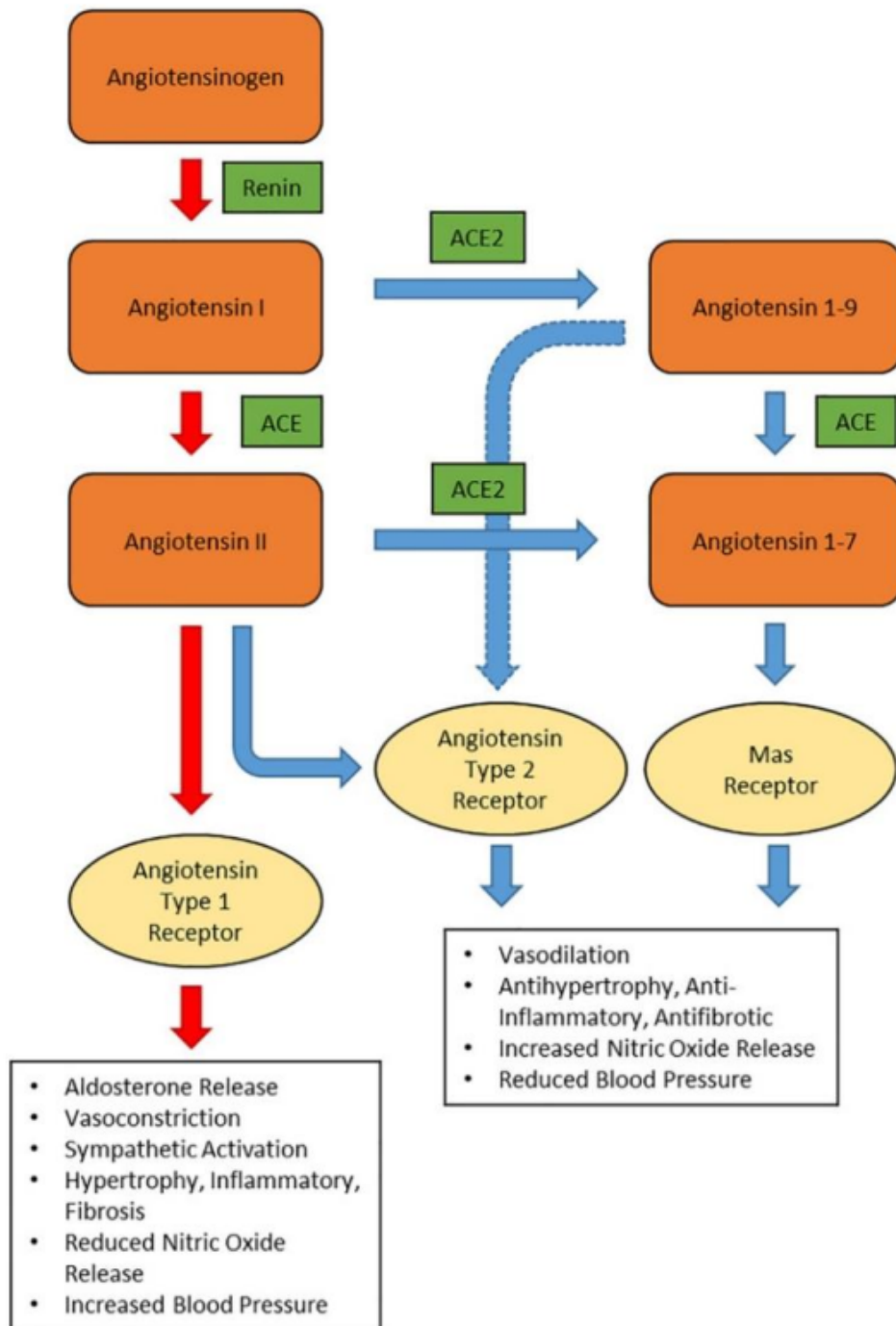
2.2 Patomekanisme Hipertensi Pada COVID-19

Hipertensi merupakan salah satu komorbid yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang berpotensi meningkatkan gejala menjadi lebih berat dan mortalitas pasien COVID-19. Pada COVID-19, reseptor ACE2 merupakan reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2. Hubungan yang diduga antara hipertensi dan COVID-19 mungkin terkait dengan deregulasi ACE2. Untuk itu sebelum memahami patomekanisme hipertensi pada COVID-19, kita harus melihat fungsi *renin-angiotensin system* (RAS) dan *angiotensin converting enzyme* (ACE2).⁵⁸

RAS merupakan mekanisme hormonal yang mengatur stabilitas hemodinamik dengan mengatur volume cairan, tekanan darah, dan keseimbangan natrium-kalium (Gambar 2.2). Renin disintesis oleh sel-sel jukstaglomerulus di ginjal dan dilepaskan ke dalam sirkulasi. Renin kemudian mengkatalisis pembelahan glikoprotein angiotensinogen, menghasilkan angiotensin I (Ang I). Ang I kemudian dipecah oleh ACE untuk membentuk angiotensin II (Ang II) yang merupakan efektor utama dalam RAS. Ang II berikatan dengan reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁R) yang dapat memicu sintesis dan sekresi aldosteron di korteks adrenal. Hormon aldosteron dapat meningkatkan reabsorpsi natrium dan retensi air, yang pada akhirnya dapat meningkatkan tekanan darah.⁵⁹ Di pembuluh darah AT₁R menyebabkan vasokonstriksi dan menurunkan *Nitric Oxide* (NO). AT₁R juga dapat memberikan

efek berbahaya seperti proses peradangan, fibrosis dan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Proses ini disebut sebagai sumbu konvensional RAS.⁶⁰

1 Dalam aksis RAS non-konvensional (Gambar 2.2), ACE2 mengubah Ang I menjadi Angiotensin 1-9 (Ang 1-9) dan Ang II menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7). Ang 1-7 mengikat reseptor Mas (Mas) dan memicu aktivasi endotel nitric oxide sintase (eNOS) untuk melepaskan NO dan vasodilator kuat.⁶¹ Selain itu Ang 1-7 juga dapat memberikan beberapa efek protektif seperti anti inflamasi, antifibrosis, dan anti proliferasi sel otot polos pembuluh darah.⁶² Sementara itu, Ang 1-9 merupakan peptida vasoaktif yang memiliki efek protektif terhadap jantung dan pembuluh darah pada pasien hipertensi. Selain itu, Ang 1-9 memiliki efek vasorelaksan, mengurangi fibrosis dan hipertrofi jantung yang dimediasi oleh reseptor angiotensin II tipe 2 (AT₂R).⁶³

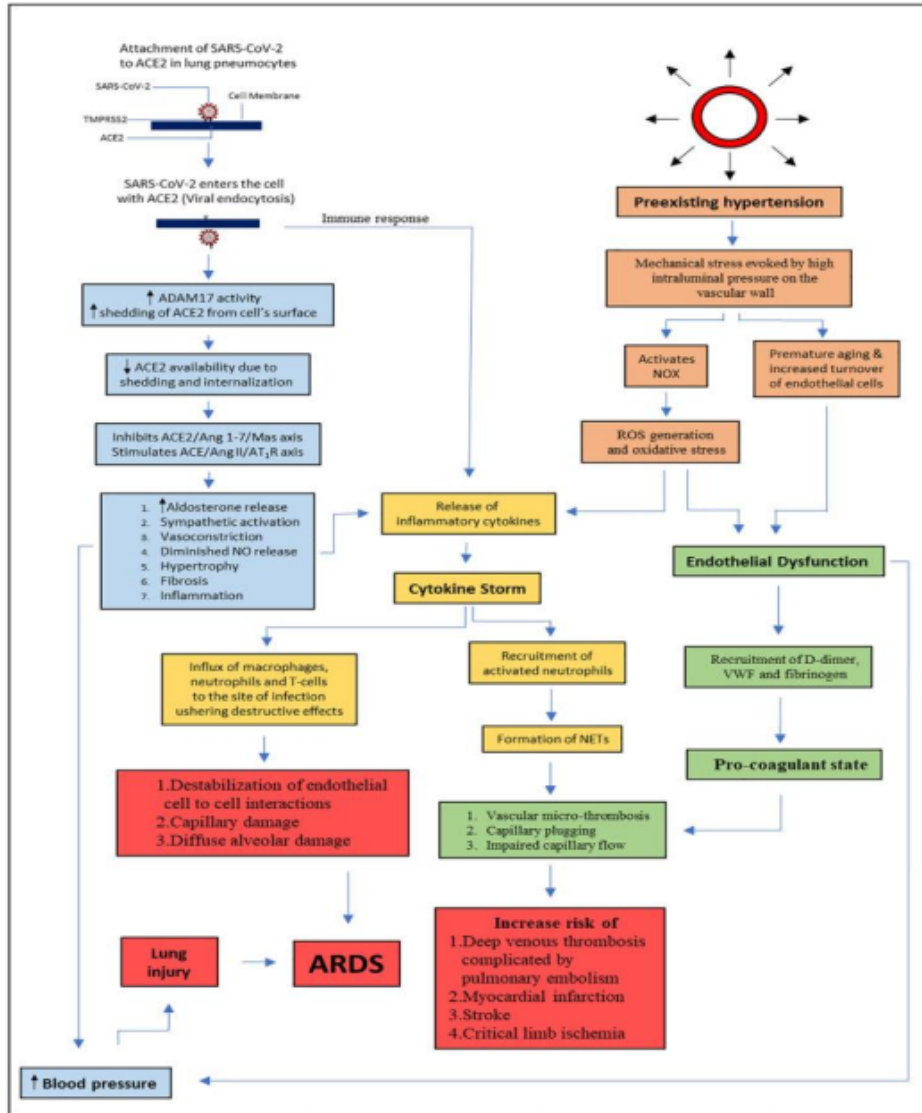


Gambar 2. 2. Renin-Angiotensin System (RAS).⁶⁴

Patomekanisme yang menghubungkan hipertensi dan COVID-19 belum sepenuhnya dijelaskan akan tetapi diduga

terkait dengan disfungsi endotel dan ketidakseimbangan RAS (Gambar 2.3). Disfungsi endotel terjadi karena penurunan bioavailabilitas NO atau ketidakseimbangan antara faktor dilatasi dan konstriksi pada dinding pembuluh darah. Peningkatan tekanan darah sistemik yang berkelanjutan dapat mengganggu dinding pembuluh darah dalam melepaskan faktor dilatasi (asetilkolin) sehingga mengakibatkan pembuluh darah vasokonstriksi.⁶⁵

Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel inang melalui ACE2 dapat menurunkan regulasi ACE2 yang terikat dalam membran, sehingga menyebabkan hilangnya aktivitas katalitik ACE2 di RAS.⁶⁶ Penurunan level ACE2 menyebabkan peningkatan Ang II dan overaktivitas dari sumbu ACE/Ang II/AT₁R. Akibatnya, Ang 1-7 menurun dan mengurangi efek perlindungan dari sumbu ACE2/Ang 1-7/Mas. Ang II memiliki tindakan pro-oksidatif dan pro-inflamasi, sehingga Ang II yang berlebihan dapat meningkatkan disfungsi endotel dan menyebabkan badai sitokin yang kemudian menyebabkan komplikasi paru, inflamasi, dan hematologi COVID-19.^{52,53}



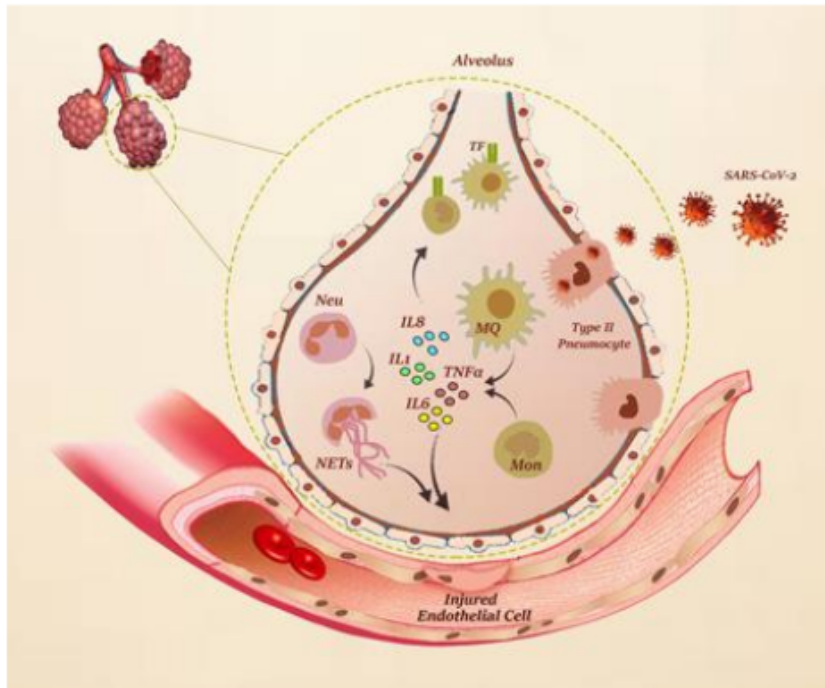
Gambar 2. 3. Patomekanisme Hipertensi dan Covid-19.⁶⁴

2.3 Patomekanisme Gangguan Koagulasi Pada COVID-19

Patofisiologi gangguan koagulasi terkait COVID-19 sebagian besar mengandalkan berbagai interaksi rumit antara sekresi sitokin/faktor proinflamasi, hiperaktivasi trombosit, dan kerusakan sel endotel.⁶⁷ Dimana disfungsi endotel merupakan faktor risiko yang bertanggung jawab atas koagulopati pada COVID-19 selain aktivasi trombosit dan

komplemen.⁶⁸

4
Pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), G-CSF, dan feritin meningkat diikuti oleh peningkatan faktor koagulasi seperti fibrinogen, PT, D-dimer (lebih dari 1,2 g/ml), faktor von willebrand (vWF) yang signifikan pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV2.^{69,70} Setelah stimulasi dengan mediator inflamasi, neutrofil melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NET) dalam bentuk NETosis (Gambar 2.4). NET merupakan sebuah mekanisme pertahanan, namun, jaringan ini dapat mengaktifkan trombosit, sel endotel, sistem komplemen, serta memicu jalur intrinsik melalui stimulasi FXII.⁷¹ Selain mekanisme tersebut, polifosfat yang berasal dari mikroorganisme dapat mengaktifkan trombosit dan F.XII dan memperkuat respons prokoagulan dari jalur koagulasi intrinsik.⁷²



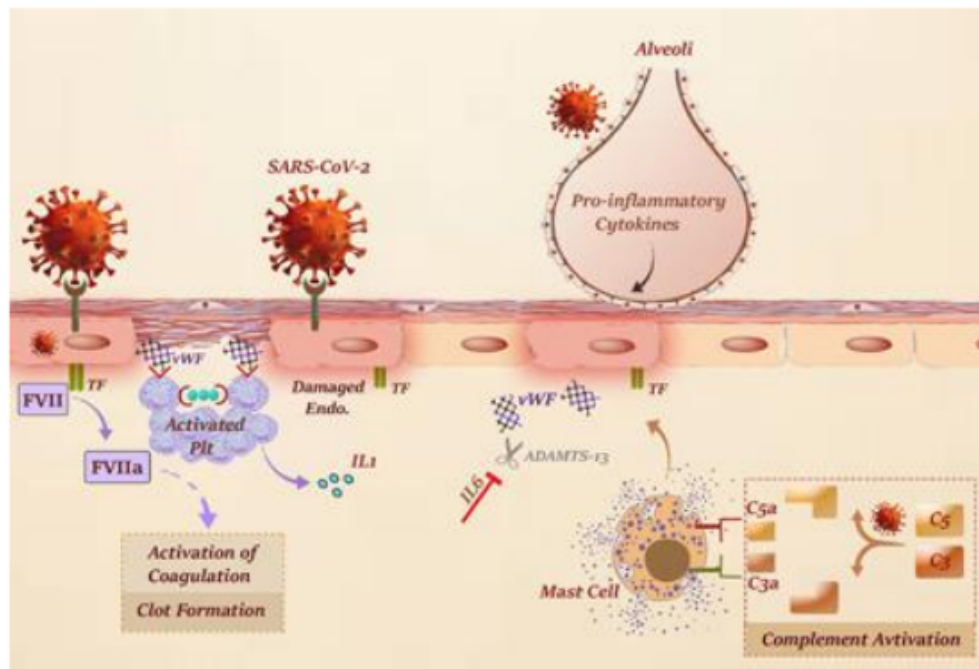
Gambar 2. 4. Peradangan yang diinduksi SARS-CoV-2.⁶⁸

Endothelial Cells (EC) di lapisan dalam pembuluh darah dapat mensintesis berbagai faktor, seperti *nitric oxide* (NO) dan *prostaglandin* (PG), *endothelin* (ET), *thromboxane* A2 (TXA2), *reactive oxygen species* (ROS), dan *angiotensin II*.⁷³ Ketika diaktifkan, dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.⁷⁴ Sedangkan ketika EC dalam kondisi istirahat, akan mensintesis NO. NO memberikan efek langsung pada leukosit dengan mencegah aktivasinya untuk memasuki jaringan. Akan tetapi, jika terjadi disfungsi endotel akan menurunkan bioavailabilitas NO di pembuluh darah.⁷⁵

Mengingat pentingnya peran sel endotel dalam mengatur fibrinolisis, sehingga disfungsi endotel dapat memicu imunotrombosis, yang mengakibatkan hiperkoagulopati pada pasien COVID-19.⁷⁶ Gangguan atau

inaktivasi sistem fibrinolitik endogen pada keadaan inflamasi akut menimbulkan konsumsi antitrombin dan penurunan regulasi jalur protein C yang sangat sensitif terhadap mediator inflamasi.⁷⁷ Terlepas dari efek stimulasi peradangan pada aktivasi sel endotel, SARS-CoV-2 dapat secara langsung mengaktifkan / merusak sel-sel tersebut. Hal itu menyebabkan kelebihan pembentukan trombin sehingga trombosit akan aktif, permeabilitas pembuluh darah meningkat, dan penurunan fibrinolisis. Penurunan fibrinolisis ditandai dengan peningkatan kadar *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1, inhibitor utama fibrinolisis) pada ARDS terkait COVID-19.⁷⁸

Peningkatan PAI-1 dari sel endotel, dapat menekan aktivasi urokinase-plasminogen dan *tissue-type plasminogen activator* (tPA) sehingga menyebabkan penurunan degradasi fibrin.⁷⁹ Selain itu, terdapat hubungan antara sistem fibrinolitik dan sistem renin-angiotensin (RAA) dan ACE-2. Setelah menempelkan virus, ACE2 dikonsumsi secara kompetitif dan Angiotensin II (AngII) tetap berlebih yang secara bebas bertindak sebagai stimulator PAI-1. Di sisi lain, secara bersamaan aktivasi faktor XII meningkatkan bradikinin yang merangsang tPA.⁸⁰ Oleh karena itu, adanya gangguan keseimbangan antara jalur aktivasi koagulasi dan sel endotel pada pasien dengan gejala COVID-19 yang berat, dapat menyebabkan gangguan pembuluh darah seperti tromboemboli vena, emboli paru, DIC dan lain sebagainya.⁸¹



Gambar 2. 5. Patomekanisme peradangan dan aktivasi sel endotel, trombosit, dan komplemen pada koagulopati yang diinduksi COVID-19⁶⁸

BAB 3

10

Spike Protein SARS-CoV-2

3.1. Peran spike protein SARS-CoV-2 dalam infeksi

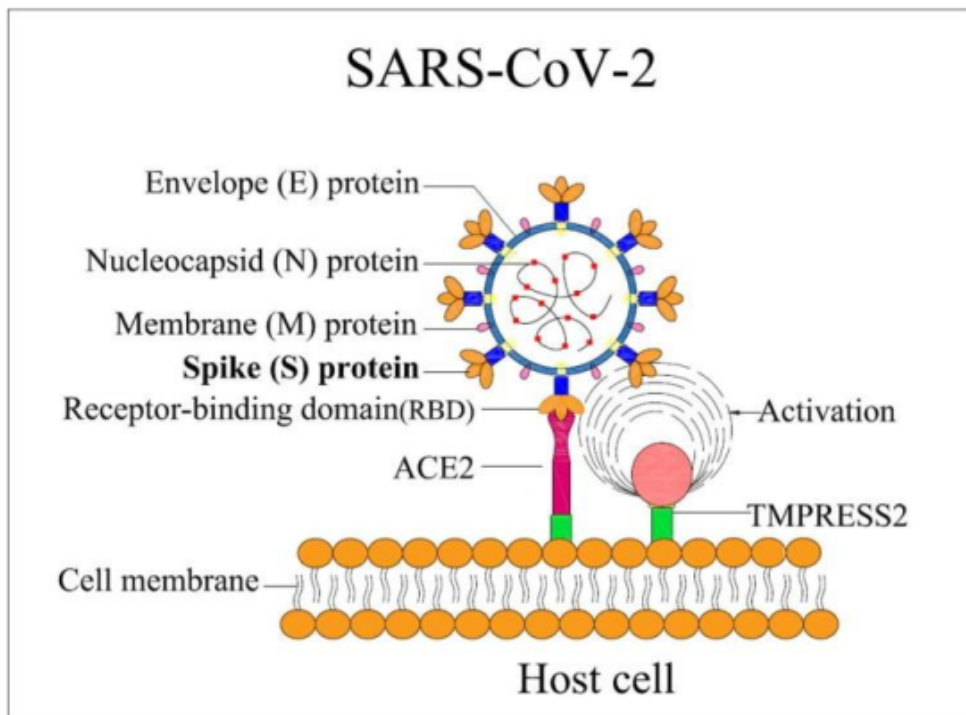
Secara umum, spike protein berperan sebagai kunci dalam proses infeksi COVID-19. Ibaratnya kunci, spike protein bertugas dalam membuka pintu reseptor ACE2 di permukaan sel, sehingga virus dapat masuk dan menginfeksi sel inang. Protein spike (berupa struktur seperti paku-paku di permukaan) virus SARS-CoV diketahui memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan ACE2 manusia berdasarkan studi interaksi biokimia dan analisis struktur kristal.⁸² Protein spike SARS-CoV2 memiliki 76,5% kesamaan sekuen asam amino dengan SARS-CoV yang homolog. Adanya kesamaan antara keduanya memiliki arti baik SARS-CoV2 dan SARS-CoV memiliki cara yang sama untuk menginfeksi sel inangnya.^{83,84} Menariknya, SARS-CoV2 diduga memiliki kemampuan infeksi yang lebih kuat dibanding pendahulunya, yang menjelaskan fenomena pandemi global dalam waktu singkat.^{84,85}

Struktur spike protein secara umum terdiri dari dua domain, yaitu domain S1 dan S2. Domain S1 berisi RBD, yang bertanggung jawab terhadap ikatan virus ke reseptor, sedangkan domain S2 berisi domain HR (termasuk HR1 dan HR2), yang bertanggungjawab terhadap proses fusi virus

dengan sel. Spike protein memiliki 2 fungsi utama dalam patogenesis COVID-19 yaitu:

1. Pengikatan reseptor

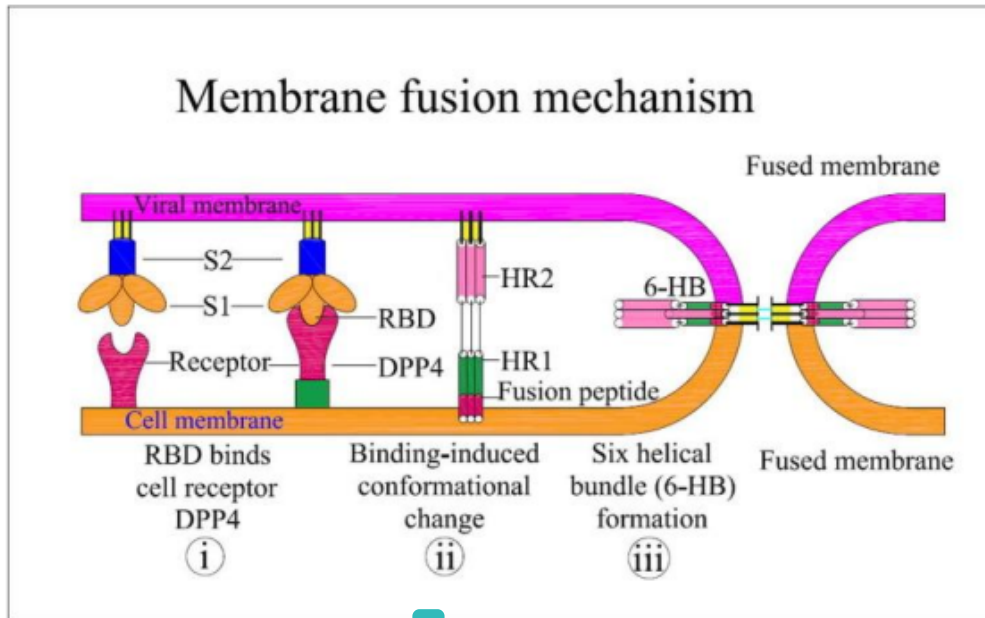
Proses pengikatan reseptor ACE2 di permukaan sel didahului oleh proses penempelan spike protein pada reseptor ACE2. Proses ini diaktivasi oleh RBD pada domain S1 yang mampu mengikat reseptor ACE2. Reseptor ini akan membelah spike protein menjadi subunit S1 dan S2 aktif melalui enzim TMPRSS2. Domain S2 yang telah terpotong selanjutnya menjadi aktif dan memulai proses fusi membran virus dengan membran plasma.^{86,87}



Gambar 3. 1. Proses pengikatan RBD spike protein pada reseptor ACE2 sel⁸⁸.

2. Fusi virus

Setelah domain S2 aktif, domain heptad repeat 1 (HR1) dan 2 (HR2) pada subunit S2 dari protein S akan berinteraksi satu dengan lainnya dan membentuk 6-helix bundle (6-HB) fusion core (gambar 3.1). Proses ini membawa virus dan membran sel menuju proses fusi dan infeksi.⁸⁹



Gambar 3. 2. Proses fusi membran virus dengan membran sel inang.⁸⁸

3.2. Jenis spike protein SARS-CoV-2

SARS-CoV2 merupakan virus RNA untai tunggal, positif, berselubung dengan nukleokapsid berukuran diameter 65–125 nm. Salah satu struktur terpenting pada virus SARS-CoV-2 adalah Spike (S) protein. Spike protein masuk ke dalam kelas glikoprotein yang memiliki 2 subunit yaitu: subunit S1 dan subunit S2. S protein memiliki ukuran 180-200 kDa, yang

terdiri dari N-terminus ekstraseluler, domain transmembran (TM) yang terletak di membran virus, dan segmen terminal C intraseluler pendek. Spike dilapisi molekul polisakarida yang memungkinkan virus untuk berkamuflase, menghindari sistem imun pejamu saat memasuki sel. Awalnya, spike protein tidak aktif sampai diaktifasi oleh protease membran sel pejamu dan memecahnya menjadi subunit S1 dan S2. Adapun keduanya dijelaskan sebagai berikut.^{84,85}

1. Subunit S1

Subunit S1 menjadi bagian spike protein yang bertanggungjawab terhadap fungsi pengikatan antara virus SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 di permukaan sel inang. Subunit S1 berlokasi di dalam N-terminal 14-685 asam amino protein S, terdiri dari dua struktur yang relatif independen bernama domain terminal-N (NTD) dan domain terminal-C (CTD) atau *Receptor-binding domain* (RBD). Salah satu hal menarik mengenai perbedaan SARS-CoV-2 dan SARS-CoV adalah kemampuan ikatannya, dimana permukaan SARS-CoV-2 S CTD memiliki afinitas ikatan dengan reseptor ACE2 yang lebih kuat dibandingkan SARS-RBD (21 versus 17).⁸⁵

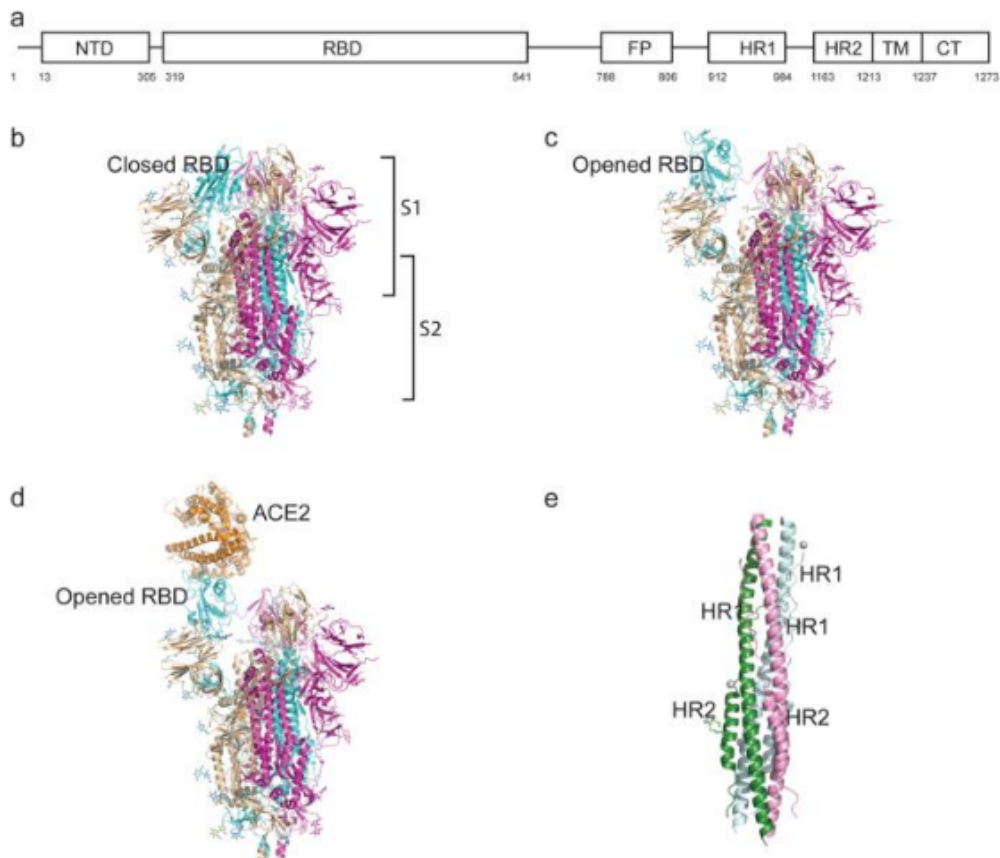
2. Subunit S2

Subunit S2 diketahui memiliki peran kunci pada fungsi fusi dan masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel. Subunit S2 terdiri dari domain *fusion peptide* (FP), *internal fusion peptide* (IFP), dua domain *heptad-repeat* (HR1 dan

HR2), domain transmembran, dan domain C-terminal.⁹⁰

Struktur FP merupakan segmen pendek yang tersusun atas 15-20 asam amino, yang terdiri dari residu hidrofobik, seperti glisin (G) atau alanin (A), dan melekat pada membran target. FP memainkan peran penting dalam memediasi proses fusi membran sel dan virus dengan cara menghubungkan lapisan ganda lipid dari membran sel inang.³

Struktur HR1 dan HR2 merupakan bagian dari domain S2 yang terdiri dari heptapeptide berulang (HPPHCPC), di mana H merupakan residu hidrofobik, P merupakan residu polar atau hidrofilik, dan C merupakan residu bermuatan lain. Pada saat proses fusi, HR1 dan HR2 akan membentuk bundel enam heliks (6-HB), sebagai bagian yang bertanggungjawab terhadap proses fusi dan masuknya virus ke dalam sel pada subunit S2. HR1 terletak di C-terminus dari FP hidrofobik, dan HR2 terletak di N-terminus domain TM. Ujung domain TM akan mengikat protein S ke membran virus, dan bagian subunit S2 paling ujung berakhir di bagian ekor CT.³



Gambar 3. 3. a. Representasi skematis dari SARS-CoV-2 spike protein. b-c. RBD protein S dengan status tertutup dan terbuka. D. Protein S berikatan dengan ACE2 dengan RBD yang terbuka di subunit S1. e. Struktur enam heliks yang dibentuk oleh HR1 dan HR2 dari subunit S2.³

3.3. Penggunaan Spike Protein SARS-CoV-2 sebagai model COVID-19 dalam penelitian

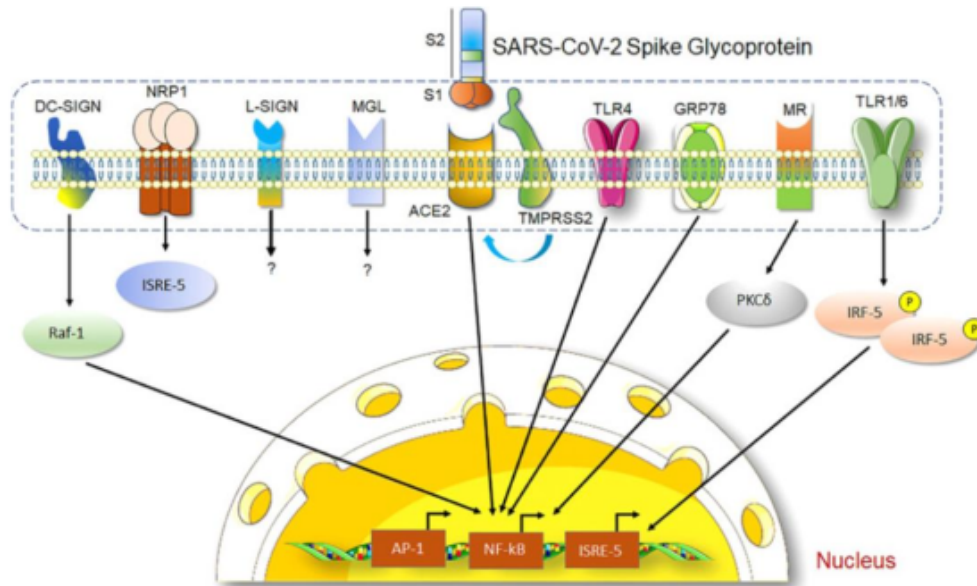
Peran spike protein yang krusial pada virus SARS-CoV telah lama dikenal dan digunakan pada berbagai penelitian, terutama pengembangan vaksin. Sebelumnya, studi pada virus MERS dan SARS (sekarang juga dikenal sebagai SARS-CoV-1, virus yang menyebabkan wabah SARS pada tahun 2002–2004) menunjukkan bahwa S-protein menjadi molekul

antigenik utama yang dapat menginduksi antibodi dan menghalangi masuknya virus. Tidak sampai disitu, antibodi tersebut membantu merangsang respons imun pejamu dan menetralkan produksi antibodi, serta melindungi sistem kekebalan pejamu terhadap infeksi virus.^{91,92}

Spike protein menjadi penting pada penelitian yang berfokus pada pengembangan vaksin karena: 1. S-protein dapat dideteksi oleh sistem kekebalan inang dengan mudah karena ditemukan pada permukaan virus, 2. Spike protein penting dalam proses penempelan dan berinteraksi dengan reseptor ACE-2 pejamu sebagai sarana masuknya virus.⁹³

Penggunaan spike protein SARS-CoV-2 pada sel manusia seperti pada penelitian Suzuki *et al*⁹⁴, telah menunjukkan bukti bahwa penggunaan spike protein rekombinan subunit S1 saja sudah cukup menstimulus pensinyalan seluler tanpa komponen virus lainnya yang infeksius. Sebuah bukti peran spike protein nampaknya juga dijelaskan oleh penelitian Kuba *et al*⁹⁵ pada hewan coba yang menunjukkan adanya peningkatan angiotensin II, penurunan ekspresi ACE2 dan perburukan kerusakan paru-paru paska diinjeksi spike protein rekombinan subunit S1. Studi lainnya melaporkan bahwa spike protein subunit S1 menyebabkan aktivasi NF- κ B dan faktor transkripsi AP-1 serta p38 dan ERK protein kinase yang diaktifkan mitogen, melepaskan interleukin-6 sebagai akibat dari menurunnya ekspresi protein ACE2, sebagai imbasnya mengaktifasi reseptor angiotensi II

tipe 1.⁹⁶ Hasil ini semakin memperkuat bukti bahwa sel manusia secara sensitif dipengaruhi oleh spike protein ekstraseluler dan/atau intraseluler melalui aktivasi transduksi sinyal sel.⁹⁷



Gambar 3. 4. Protein SARS-CoV-2-Spike memediasi jalur transduksi pensinyalan. Diagram menunjukkan glikoprotein (S) SARS-CoV-2-Spike berinteraksi dengan beberapa protein reseptor sel inang terutama dengan ACE2 oleh wilayah RBD-nya. TMPRSS2 memulai aktivasi protein S untuk fusi membran sel inang virus dan selanjutnya internalisasi partikel virus di dalam sel. Interaksi SARS-CoV-2-S dan ACE2 menghasilkan pensinyalan NF-κB untuk mengatur berbagai fungsi seluler. Protein S juga menunjukkan interaksi dengan reseptor sitokin (TLR-1, 4, 6), protein yang diatur glukosa (GRP78), reseptor mineralokortikoid (MR), dan reseptor faktor pertumbuhan penting-neuropilin-1 (NRP1).⁹⁸

Berbeda halnya dengan spike protein full-length atau subunit protein spike S1 SARS-CoV-2 full-length, RBD hanya mengandung protein serta tidak mempromosikan pensinyalan sel. Bukti tersebut menimbulkan hipotesis bahwa spike protein yang mengandung RBD saja mungkin kurang imunogenik, sehingga kurang memicu respon aktivasi transduksi sinyal sel.⁹⁷

Spike protein dan berbagai manfaat yang telah terbukti dalam pengembangan vaksin dan peran infeksiya, semakin menarik untuk diteliti, terutama pengaruhnya terhadap sel lemak yang penting dalam penyebaran, reproduksi, dan pelepasan virus SARS-CoV-2.⁹⁹ Ekspresi ACE2 pada jaringan lemak diketahui lebih tinggi jika dibandingkan dengan jaringan paru^{100,101}. Selain itu, adiposit juga memiliki kemampuan untuk memicu produksi sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan gejala berat COVID-19, seperti *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-10* (IL-10), dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α).¹⁰²⁻¹⁰⁵

Penelitian tentang spike protein terhadap pengaruhnya pada sel adiposit mulai gencar dilakukan untuk menjelaskan mekanisme korelasi antara obesitas dengan munculnya gejala berat COVID-19. Salah satunya adalah penelitian Shin *et al*¹⁰⁶ yang mengungkapkan adanya peran GRP78 sebagai faktor pengikat inang di sel adiposa yang membantu pengikatan SARS-CoV-2 spike protein dengan reseptor ACE2 pada sel

kultur. Studi lain oleh Fruehbeck *et al*¹⁰⁷ pada penelitian menggunakan SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 pada kultur sel adiposa menunjukkan adanya peningkatan kadar ACE2 dan kematian sel yang ditandai dengan meningkatnya aktivasi komponen inflamasi (NLRP3, ASC, dan caspase-1 aktif) serta IL-1 β kedalam sel adiposit. Diketahui juga bahwa kadar myokine FNDC4 dan FNDC5 sebagai penghambat masuknya SARS-CoV-2 kedalam sel dan kematian sel inflamasi yang diinduksi oleh S1 ditemukan berkurang pada pasien obesitas yang juga menjelaskan peran spike protein secara khusus pada sel adiposa.¹⁰⁷

BAB 4

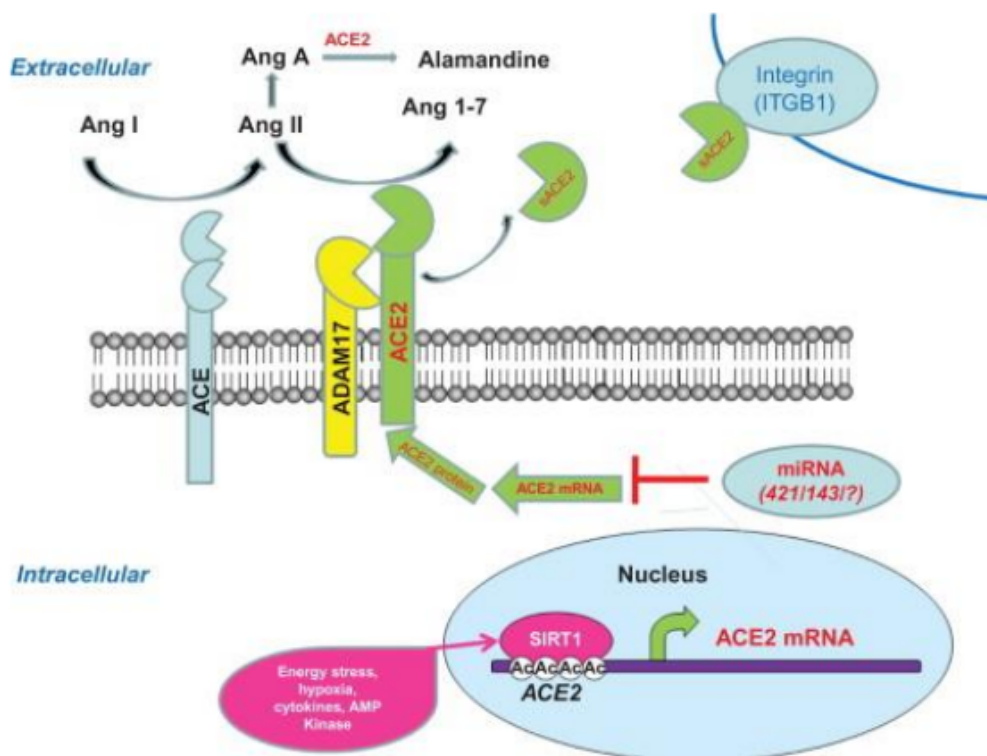
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2

4.1. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2)

Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) adalah enzim yang menempel pada membrane sel (mACE2) dan larut dalam aliran darah dalam bentuk sACE2.^{108,109} Membran sel *Angiotensin-converting enzyme-2* (mACE2) adalah metalloenzyme yang mengandung *zinc* yang melekat pada membran sel terutama enterosit jejunum dan duodenum, sel tubulus proksimal ginjal, sel kelenjar kandung empedu, serta sel Sertoli dan sel Leydig testis.^{108,110} Ekspresi mACE2 selain pada jaringan tersebut, juga terlihat pada sel endotel dan perisit pembuluh darah, kardiomyosit di jaringan jantung, dan sel bersilia pada sistem pernafasan serta subset sel yang lebih kecil di dalam kelenjar tiroid, epididimis, vesikula seminalis, pankreas, hati dan plasenta. Membran ekstraseluler mACE2 dapat dipecah oleh enzim lain yaitu ADAM17. Hasil protein yang dibelah dikenal sebagai larutan ACE2 atau sACE2.^{108,109}

ACE2 yang terikat dalam membran atau larutan merupakan bagian dari sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS) yang berfungsi untuk menjaga tekanan darah agar tetap terkendali. Dalam keadaan hipertensi, mACE2 berperan penting dalam menginduksi enzim ADAM17 untuk menghasilkan larutan ACE2 (sACE2). Larutan ACE2 akan

dilepaskan ke dalam aliran darah untuk membantu proses hidrolisis **angiotensin II** (peptida **vasokonstriktor**) menjadi **angiotensin (1-7)** (**vasodilator**) dengan mengikat reseptor Mas sehingga terjadi vasodilatasi local dan menurunkan tekanan darah (Gambar 4.1).^{110,111,112} Proses tersebut menjadikan target terapi yang menjanjikan untuk mengobati penyakit kardiovaskular. Kelebihan sACE2 pada akhirnya dapat diekskresikan melalui urin.¹¹³



Gambar 4. 1. Regulasi ACE-2.¹¹⁰

4.2.Fungsi Fisiologis ACE2

Sebagai bagian dari sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), fungsi utama ACE2 adalah sebagai penyeimbang enzim pengubah angiotensin (ACE). ACE memecah hormon

angiotensin I menjadi angiotensin II yang menyebabkan efek vasokonstriksi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Sedangkan, ACE2 memiliki efek yang berlawanan dengan ACE, yaitu menurunkan angiotensin II menjadi angiotensin (1-7) dengan mengikat reseptor Mas dan akhirnya memiliki efek vasodilatasi sehingga dapat menurunkan tekanan darah.^{110,114}

Selain itu, sACE2 juga dapat menghambat banyak peptida, seperti [des-Arg9]-bradikinin, apelin, neurotensin, dynorphin A, dan ghrelin.¹¹⁰ ACE2 juga memiliki peran pada *Alzheimer Disease* (AD), khususnya mampu menghidrolisis peptida amiloid- β ($A\beta$). ACE2 dapat secara efisien menghidrolisis $A\beta_{43}$ menjadi $A\beta_{42}$ yang kemudian didegradasi lebih lanjut menjadi $A\beta_{40}$ oleh ACE. Hal ini menjadikan $A\beta$ -(1-42) yang lebih hidrofobik menjadi bentuk yang kurang neurotoksik ($A\beta_{40}$).¹¹⁵ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Abdalla *et al* dan Bernstein *et al* mengatakan bahwa ACE Inhibitor (Captopril) dapat menghambat perkembangan tanda-tanda neurodegenerasi dan mencegah penurunan kognitif pada model hewan AD. Akan tetapi hal ini masih membutuhkan data penelitian dan epidemiologi yang lebih banyak.^{116,117}

ACE2 juga memainkan peran lainnya seperti berikatan dengan protein kolekrin. Protein kolekrin adalah salah satu protein yang mengatur transportasi asam amino ginjal dan sekresi insulin pankreas. Selain itu, ACE2 juga mengatur

pengangkutan transporter asam amino netral usus ke membran plasma yang berhubungan dengan penyakit Hartnup. ACE2 juga terlibat dalam peradangan usus dan diare, sehingga dapat memodulasi mikrobioma usus.¹¹⁸ Adapun penyakit lainnya regulasi ACE2 juga terlibat adalah infeksi dan patologi paru-paru yang disebabkan oleh virus sehingga dapat menyebabkan *severe acute respiratory syndrome (SARS)* atau fibrosis paru.^{110,118}

ACE2 adalah protein multifungsi yang berfungsi sebagai komponen kontraindikasi dari RAS yang berperan dalam kardioprotektif. Oleh karena itu, peningkatan regulasi transkripsi, aktivasi aktivitas katalitiknya, atau pemberian protein rekombinan dapat memberikan strategi baru dalam hipertensi dan gagal jantung.¹¹⁹ Selain itu, modulasi ACE2 mungkin memiliki relevansi pada penyakit lainnya seperti Alzheimer, diabetes, cedera paru akut dan penyakit fibrotik, bahkan kondisi otot distrofi.¹²⁰ Namun masih banyak yang harus dieksplorasi dalam hal aspek dasar fungsi seluler ACE2 dan regulasinya untuk dapat memanfaatkan peluang ini secara efektif dan aman.

4.3. Peran ACE2 Pada Penyakit Kardiovaskular

Pada organ jantung, ACE2 terutama diekspresikan dalam kardiomyosit, fibroblas jantung dan sel endotel arteri korone. ACE2 berfungsi sebagai antagonis endogen penting

dari sistem renin-angiotensin (RAS), terutama ³ mengubah angiotensin II menjadi angiotensin-(1-7) dan memetabolisme angiotensin I untuk menghasilkan angiotensin-(1-9). Ang-(1-7) dan Ang-(1-9) memiliki efek menguntungkan yang signifikan pada sistem kardiovaskular.¹¹³

Infark miokard memiliki insiden tinggi di antara pasien dengan penyakit kardiovaskular. ¹⁹ Di Amerika Serikat, hampir ¹⁹ 0,8 juta orang menderita infark miokard setiap tahun.¹²¹ Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa RAS, terutama ACE2, terlibat dalam remodeling miokard yang diinduksi oleh infark miokard. Pada tahap awal infark miokard, ekspresi ACE2 dan ACE akan meningkat secara signifikan dibandingkan pasien yang sehat.^{122,123} Tingginya tingkat serum ACE2 dapat digunakan untuk mengidentifikasi tingkat cedera miokard. Infiltrasi inflamasi dan fibrosis miokard adalah dua faktor utama yang menginduksi remodeling struktur jantung selama infark miokard (Gambar 4.2).¹²⁴ Ketika ekspresi ACE2 menurun menyebabkan remodeling ventrikel, peningkatan fibrosis miokard, infiltrasi neutrofilik dan produksi superoksida melalui up-regulasi matriks metalloproteinase-2 (MMP2), MMP9, interferon- γ dan IL-6.⁴⁴ Sebaliknya, overekspresi ACE2 dapat membalikkan deposisi kolagen dengan menghambat jalur *transforming growth factor- β* (TGF- β) dengan penurunan kolagen I dan III, dimana juga dapat menurunkan tingkat ekspresi faktor inflamasi yang terkait

dengan ACE dan Ang.¹²⁵ Berdasarkan hal tersebut ACE2 mungkin dapat menjadi target terapi untuk infark miokard. Namun, karena tidak ada obat yang efektif yang dapat mengevaluasi ekspresi ACE2 di jantung secara memadai, mekanisme molekuler konkret yang mendasari tindakan ACE2 perlu diselidiki lebih lanjut.

Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular paling umum yang ditandai dengan remodeling vaskular dan cedera endotel (Gambar 4.2). RAS sangat berperan dalam perkembangan penyakit hipertensi.¹²⁶ Diketahui bahwa sumbu ACE/AngII/AT1R mengatur penyempitan pembuluh darah. Sumbu ACE2/Ang-(1-7)/MasR adalah target potensial untuk menurunkan efek negatif dari sumbu ACE/AngII/AT1R pada hipertensi. ACE2 dan Ang II dapat saling mengatur untuk menjaga keseimbangan. Ang II mengatur AT1R dan meningkatkan ekspresi ADAM17, yang menyebabkan pelepasan ACE2 dan mengurangi dampak protektif ACE2 pada hipertensi sedangkan Ang II dapat diubah menjadi Ang-(1-7) oleh ACE2 untuk menghambat efek negatifnya sendiri.^{124,127} Ekspresi ACE2 yang berlebihan pada hipertensi dapat meningkatkan ekspresi AT2R dan MasR serta menghambat ekspresi AT1R. Selain itu, terdapat pelepasan *nitric oxide* (NO) dan penurunan faktor inflamasi seperti, IL-1b, IL-6, TNF-a dan NF-kB.^{124,128} Dari informasi yang disebutkan di atas, jelas bahwa ada pengetahuan yang terbatas tentang jalur pensinyalan ACE2 yang diketahui, dan

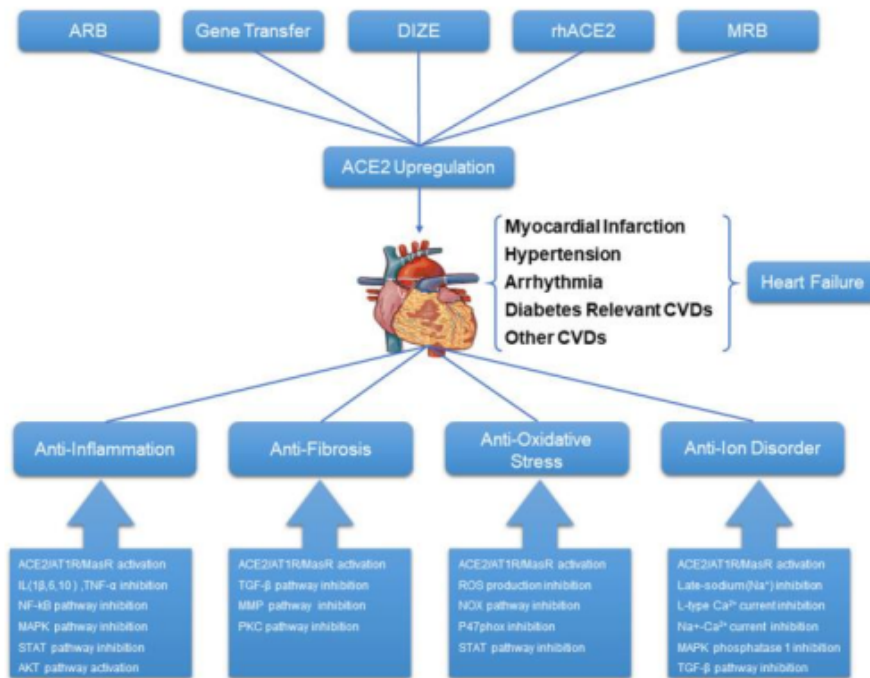
karenanya, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menganalisis target potensial pada hipertensi.

Aritmia adalah penyakit miokardium yang disebabkan oleh disfungsi elektrofisiologis dan sering dikaitkan dengan stres oksidatif (Gambar 4.2). RAS telah terbukti terlibat dalam perkembangan aritmia.¹²⁹ ACE2 memberikan efek negatif pada aritmia. Pada jantung transgenik ACE2, protein *gap junction connexin40* dan *connexin43* secara signifikan menurun, sehingga interval PR dan QRS akan memanjang serta menginduksi gangguan konduksi pada ventrikel.¹²⁴ Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa ACE2 mungkin merupakan faktor pelindung penting dalam aritmia. Ekspresi ACE2 yang berlebihan dalam model atrial fibrilasi (AF) dapat menurunkan protein kolagen fibrosis atrium dan TGF- β , yang mungkin merupakan salah satu mekanisme molekuler yang mendasari efek perlindungan ACE2 pada atrial fibrilasi.¹³⁰ Selain itu, ACE2 dapat mengubah aliran listrik jantung yang diinduksi hiperglikemia dalam repolarisasi ventrikel, sehingga memperpendek interval QT dan QTc pada elektrokardiogram. Selain itu, Ang-(1-7) adalah protein penting dalam regulasi ACE2 yang berperan sebagai antiaritmia melalui pengurangan fase repolarisasi dan penurunan natrium (Na^+), L-type Ca^{2+} dan pintu pertukaran $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$, sehingga dapat menjaga keseimbangan Ca^{2+} intraseluler dan retikulum sarkoplasma Ca^{2+} .^{68,69} Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut tentang peran ACE2 dalam aritmia, dan strategi baru untuk obat

antiaritmia klinis harus dikembangkan.¹²⁴

Heart Failure (HF) merupakan stadium terminal dari cedera jantung yang disebabkan oleh berbagai faktor dan ditandai dengan disfungsi sistolik. Selain penyakit di atas, kardiomiopati dilatasi, infark miokard, dan kelebihan tekanan afterload jantung, semuanya dapat menyebabkan terjadinya gagal jantung.¹³¹ Ketika ACE2 ditemukan, semakin banyak penelitian yang memprioritaskan mengidentifikasi terobosan terapi baru berdasarkan jalur ACE2. ACE2 pada pasien gagal jantung cenderung meningkat. Fungsi utama ACE2 pada gagal jantung adalah degradasi Ang II sedangkan Ang-(1-7) mencegah stres oksidatif, fibrosis dan peradangan (Gambar 4.2).¹²⁴ Bodiga *et al* dan Patel *et al* melaporkan bahwa hilangnya ACE2 menyebabkan peningkatan aktivitas oksidasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) dan fibrosis sehingga mengakibatkan gagal jantung lebih lanjut. Akan tetapi, pengamatan tersebut berbanding terbalik dengan blokade Ang-(1-7) atau AT1R.^{132,133} Pada kardiomiopati, penurunan ACE2 tidak hanya memperburuk cedera stres oksidatif tetapi juga merangsang pelepasan faktor inflamasi melalui pengaktifan jalur MAPK menyebabkan kerusakan miokard. *Recombinant human ACE2* (rhACE2) banyak digunakan dalam penelitian dasar dan klinis untuk mengubah Ang II menjadi Ang-(1-7) terhadap kardiomiopati dilatasi pada pasien gagal jantung.¹²⁴ Namun, meskipun semakin banyak penelitian yang berfokus pada peran terapeutik ACE2 untuk

pasien dengan gagal jantung, obat target spesifik perlu dikembangkan.



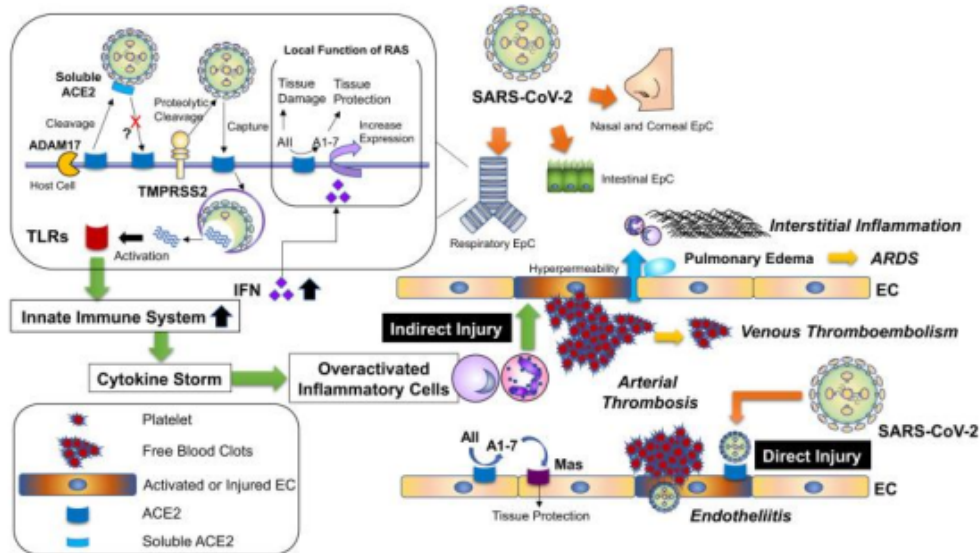
Gambar 4. 2. Mekanisme ACE2 pada penyakit kardiovaskular (CVDs).¹²⁴

Berdasarkan penjelasan diatas telah menunjukkan bahwa ACE2 memainkan peran penting dalam penyakit kardiovaskular. Aksis ACE2/Ang-(1-7)/MasR dapat meningkatkan penyakit kardiovaskular melalui vasodilatasi, remodeling antiventrikular, antiinflamasi, antioksidan, dan efek fibrosis antimiodard. Pada hipertensi, fungsi ACE2 adalah untuk vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Pada aritmia, aktivitas ACE2 dapat mengurangi terjadinya kejadian aritmia dan mengatur perbedaan Na^+ - Ca^{2+} . Efek kardiomiopati dari ACE2 terkait erat dengan efek antifibrosisnya melalui

regulasi jalur pensinyalan TGF- β . Selanjutnya, ACE2 dapat mengurangi deposisi kolagen miokard yang disebabkan oleh hiperglikemia dan mengaktifkan MMP2. HF adalah keadaan terminal disfungsi jantung akibat berbagai faktor, dan peningkatan ACE2 dapat membalikkan HF dengan meningkatkan remodeling jantung, menghambat stres oksidatif dan mengurangi peradangan.¹²⁴

4.4. Peran ACE2 Pada Infeksi COVID-19²⁷

Virus SARS-CoV-2²² dapat masuk ke host melalui ikatan antara molekul glikoprotein virus dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada permukaan membran sel host.⁴ Virus SARS-CoV-2 hanya dapat menginfeksi sel dengan ekspresi ACE2 dan tidak dapat menginfeksi sel tanpa ekspresi ACE2. Artinya, reseptor ACE2 merupakan reseptor spesifik untuk virus SARS-CoV-2.¹³⁴ Reseptor ACE2 diekspresikan pada beberapa jaringan di tubuh manusia seperti paru-paru, jantung, pembuluh darah, ginjal, pankreas, testis, saraf pusat, dan jaringan adiposa.¹³⁵



Gambar 4. 3. Patomekanisme kerusakan jaringan akibat infeksi SARS-CoV-2 melalui ACE2.¹³⁵

Pada gambar 4.3 tampak bahwa ikatan pertama antara virus SARS-CoV-2 dimulai dari paparannya pada saluran nafas atas (hidung), saluran nafas bawah (bronkiolus) dan saluran cerna. Ikatan antara SARS-CoV-2 (melalui spike protein yang ada dipermukaannya) dengan reseptor ACE-2 mengakibatkan terjadinya aktivasi dari *Toll Like Receptor* (TLR) dan aktivasi *Renin Angiotensin System* (RAS) yang pada akhirnya mengakibatkan peningkatan respon imun innate dan badai sitokin. Badai sitokin ditandai dengan terjadinya peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-10, IL-2, IFN- γ yang diikuti dengan penurunan sel CD4⁺ dan sel CD8⁺. Hal tersebut mengakibatkan kerusakan secara tidak langsung kepada jaringan intersitial sehingga terjadi peradangan berlebihan yang mengakibatkan permeabilitas meningkat. Peningkatan permeabilitas akhirnya mengakibatkan edema

pada paru-paru sehingga berpotensi mengakibatkan gagal nafas.¹³⁵

³ SARS-CoV-2 juga dapat mengakibatkan kerusakan secara langsung pada sel endotel melalui ikatannya dengan reseptor ACE-2. Ikatan tersebut mengakibatkan terjadinya endotelitis yang kemudian mengakibatkan trombosis pada arteri. Hal ini apabila terjadi pada pembuluh darah koroner akan berpotensi mengakibatkan serangan jantung koroner dan apabila terjadi di pembuluh darah otak dapat berpotensi mengakibatkan stroke.¹³⁵

4.5. Pengaruh Obat-Obatan Golongan ACEI/ARB Pada ACE2

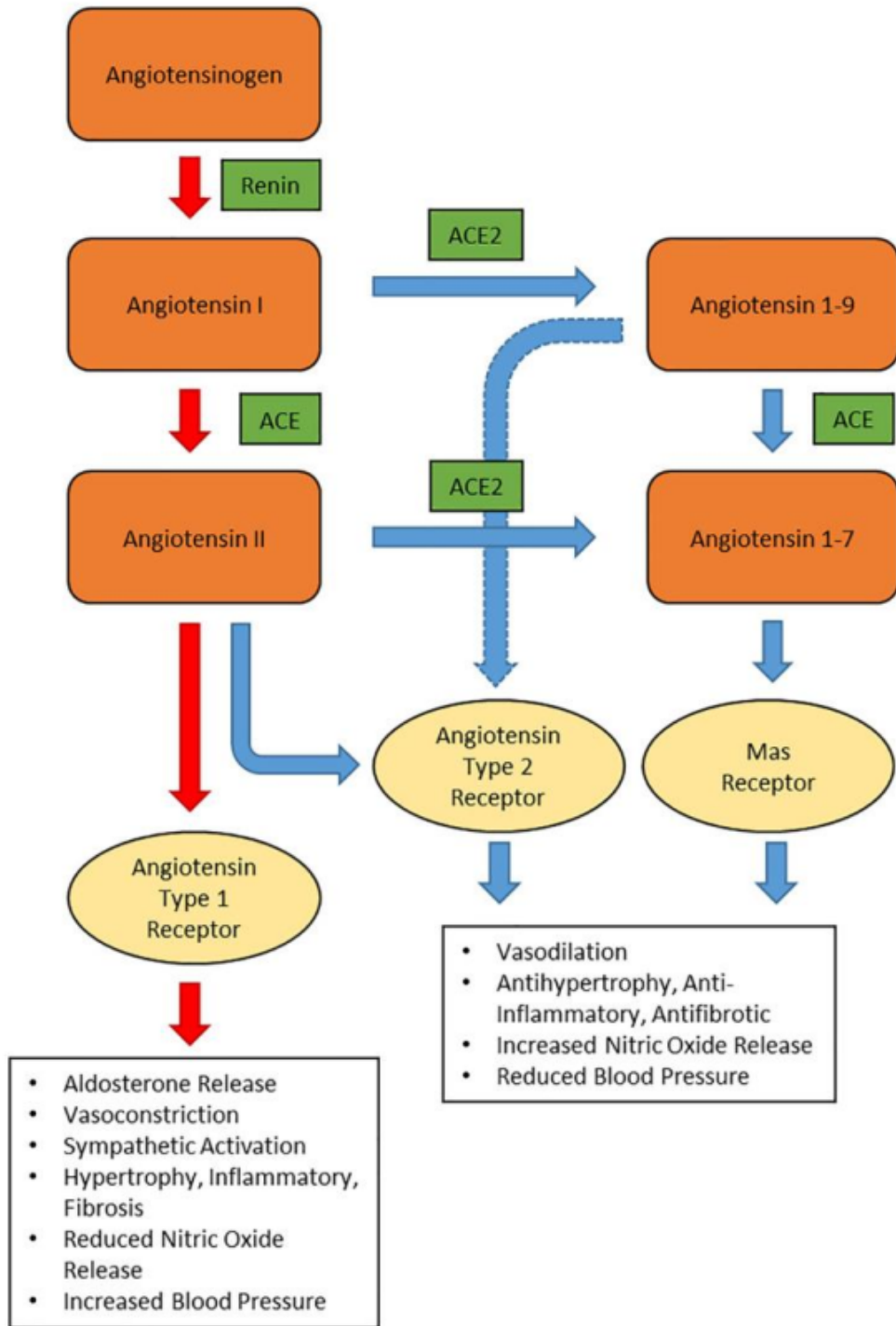
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) atau *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) adalah obat lini pertama yang digunakan untuk mengobati dan mengelola hipertensi, yang merupakan salah satu faktor risiko signifikan untuk penyakit koroner, gagal jantung, stroke, dan beberapa penyakit kardiovaskular lainnya. Beberapa contoh obat golongan ACEI adalah captopril, lisinopril, enalapril, dan lain sebagainya. Sedangkan contoh obat golongan ARB adalah losartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, dan lain sebagainya.^{136,137}

Pada *Renin Angiotensin System* (RAS) Angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi langsung arteriol prekapiler dan

vena pascakapiler, menghambat pengambilan kembali norepinefrin, merangsang pelepasan katekolamin dari medula adrenal, menurunkan ekskresi natrium dan air urin, merangsang sintesis dan pelepasan aldosteron, dan merangsang penebalan sel otot pembuluh darah dan sel miosit jantung.¹³⁷ Mekanisme kerja ACE inhibitor adalah memblokir ACE yang membantu angiotensin I menjadi angiotensin II. Sedangkan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) memblokir secara langsung aktivasi angiotensin II.^{136,137} Penurunan produksi angiotensin II dapat meningkatkan ekskresi natrium, menurunkan tekanan darah, dan mencegah remodeling otot polos dan miosit jantung. Menurunkan tekanan arteri dan vena sehingga menurunkan preload dan afterload. Selain itu, ACE inhibitor juga mempengaruhi degradasi bradikinin, yang merupakan protein yang memiliki efek vasodilatasi.¹³⁷

Angiotensin Converting Enzyme (ACE), suatu carboxy monoamidase yang merupakan sebuah enzim dalam *Renin Angiotensin System* (RAS).¹³⁸ ACE2 mengubah Ang I menjadi Angiotensin 1-9 (Ang 1-9) dan Ang II menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7). Ang 1-7 mengikat reseptor Mas (rMas) dan memicu aktivasi endotel oksida nitrat sintase (eNOS) untuk melepaskan oksida nitrat sebagai vasodilator kuat. Selain melepaskan NO, juga memberikan beberapa efek protektif seperti antifibrosis, anti proliferasi sel otot polos pembuluh darah, dan anti inflamasi. Ang 1-9 memiliki efek vasodilatasi dan mengurangi fibrosis serta hipertrofi jantung. Efek ini dimediasi oleh

reseptor angiotensin II tipe 2 (AT₂R) (Gambar 4.4).⁶⁴



Gambar 4.4. Metabolisme sistem renin-angiotensin.⁶⁴

ACEI maupun ARB secara konsisten memiliki pengaruh terhadap ekspresi protein ACE2 dengan blokade reseptor AT₁R disertai dengan peningkatan yang signifikan dalam mRNA ACE2. Dalam pembuluh darah secara dominan metabolisme Ang I dan Ang-(1-7) dihambat oleh obat-obatan ACEI dan ARB. Dengan adanya *negative feedback* tersebut, terjadi peningkatan aktivitas ACE2 dan membuat jalur utama Ang I diubah ke Ang-(1-9) melalui reseptor AT₂R. ACE2 juga berperan penting dalam metabolisme Ang II, yaitu meningkatkan Ang (1-7) secara signifikan dalam jaringan jantung setelah blokade AT₁R. Efek kontras dari terapi tersebut menunjukkan bahwa RAS pada jaringan jantung dan sirkulasi diatur secara *independent*.^{138,64}

Berdasarkan penjelasan diatas, pemberian obat-obatan ACEI atau ARB pada reseptor AT₁ menginduksi peningkatan ACE2 mRNA jantung. ACEI atau ARB dapat menjaga keseimbangan antara mekanisme vasokonstriksi dan vasodilatasi yang melibatkan Ang-(1-7) melalui mekanisme yang berbeda, sehingga menjadikan ACEI dan ARB sebagai obat pilihan penyakit kardiovaskular terutama sebagai obat antihipertensi.¹³⁸

Daftar Pustaka

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109:102433.
2. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
4. Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z, Reedoy K, et al. Omicron sub-lineages BA.4/BA.5 escape BA.1 infection elicited neutralizing immunity. *medRxiv.* 2022 May 1;(7):2022.04.29.22274477.
5. Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Continued Emergence and Evolution of Omicron in South Africa: New BA.4 and BA.5 lineages. *medRxiv.* 2022 May 2;2022.05.01.22274406.
6. Pandey A, Yadav S. Essentials of COVID-19 and treatment approaches. *Data Sci COVID-19 Vol 2 Soc Med Perspect.* 2022 Jan 1;397–422.
7. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022.
8. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 May 1;318(5):H1084–90.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2052–9.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
11. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic

- complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul 1;191:145–7.
12. Carrieri V, De Paola M, Gioia F. The health-economy trade-off during the Covid-19 pandemic: Communication matters. *PLoS One.* 2021 Sep 1;16(9):e0256103.
 13. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr 1;9(4):407–18.
 14. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide.
 15. Silva SJR da, Pena L. Collapse of the public health system and the emergence of new variants during the second wave of the COVID-19 pandemic in Brazil. *One Heal.* 2021 Dec 1;13.
 16. Paget J. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide. World Health Organization. 2022.
 17. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:55–64.
 18. Capurro A, Deagosto G, Ferro F, Ithurrealde S, Oddone G. Social and Economic Impact of COVID-19 and Policy Options in Uruguay. *Socio-Economic Implic COVID-19 Pandemic.* 2021;(10):109–43.
 19. Panneer S, Kantamaneni K, Palaniswamy U, Bhat L, Pushparaj RRB, Nayar KR, et al. Health, Economic and Social Development Challenges of the COVID-19 Pandemic: Strategies for Multiple and Interconnected Issues. *Healthcare.* 2022;10(5):770.
 20. Mofijur M, Fattah IMR, Alam MA, Islam ABMS, Ong HC, Rahman SMA, et al. Impact of COVID-19 on the social, economic, environmental and energy domains: Lessons learnt from a global pandemic. *Sustain Prod Consum.* 2021 Apr 1;26:343–59.
 21. Silva FC da, Zamprogna KM, Souza SS de, Silva DH, Sell

- D. Social isolation and the speed of covid-19 cases: measures to prevent transmission. *Rev Gaúcha Enferm.* 2021 Mar 26;42(spe):e20200238.
22. Gupta M, Abdelmaksoud A, Jafferany M, Lotti T, Sadoughifar R, Goldust M. COVID-19 and economy. *Dermatol Ther.* 2020 Jul 1;33(4).
 23. United Nations. Socio-economic impact of COVID-19 | United Nations Development Programme. United nations development programme. 2020.
 24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
 25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
 26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 1;18(4):844–7.
 27. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020 Jun 9;141(23):1930–6.
 28. Basu-Ray I, Almaddah N k., Adeboye A, Soos MP. Cardiac Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* 2022 May 2;
 29. Cardiology TTF for the management of C-19 of the ES of, Baigent C, Windecker S, Andreini D, Arbelo E, Barbato E, et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022 Mar 14;43(11):1033–58.
 30. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to

- clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020 179. 2020 Jul 20;17(9):543–58.
31. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020 May;181(4):905-913.e7.
 32. Cai L, Guo X, Cao Y, Ying P, Hong L, Zhang Y, et al. Determining available strategies for prevention and therapy: Exploring COVID-19 from the perspective of ACE2 (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Apr 1;47(4):1–1.
 33. Bian J, Li Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Jan 1;11(1):1–12.
 34. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020 Jun 5;126(12):1671–81.
 35. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020 Jul 10;11:1708.
 36. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol* 2020 166. 2020 Apr 3;16(6):305–7.
 37. Luo J, Zhu X, Jian J, Chen X, Yin K. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: Evidence from cardiovascular pathology to treatment. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2021;53(3):273–82.
 38. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding C V., et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(8):1214–36.
 39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–1242.

40. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848.
41. Chen C, Chen C, Yan J, Zhou N, Zhao J, Wang D. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48:567–571.
42. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–9.
44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.
45. Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashi H, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2014780.
46. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo F, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323:1612–4.
47. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity.* 2020;28(7):1195–9.
48. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol.* 2014;222(3):113–27.
49. Pahlavani M, Kalupahana N, Ramalingam L, Moustaid-

- Moussa N. Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1137–50.
50. Guan W., Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C., He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
 51. Lanza K, Perez L., Costa L., Cordeiro T., Palmeira V., Ribeiro VT et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci*. 2020;134:1259–64.
 52. Vieira C, Nery L, Martins L, Jabour L, Dias R, Simões E et al. (. Downregulation of membrane-bound angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor has a pivotal role in COVID-19 immunopathology. *Curr Drug Targets*. 2021;22:253–81.
 53. Costa L., Perez L., Palmeira V., Macedo e Cordeiro T, Ribeiro VT, Lanza K et al. Insights on SARS-CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:559841.
 54. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–40.
 55. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1738–1742.
 56. Chau V, Giustino G, Mahmood K, Oliveros E, Neibart E, Oloomi M, et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Hear Fail*. 2020;13(5):e00748.
 57. Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24:219.
 58. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J., Xie J et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671–81.
 59. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-

- Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17:797.
60. Mori J, Oudit GY, Lopaschuk GD. SARS-CoV-2 perturbs the renin-angiotensin system and energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319:E43–E47.
 61. Mordwinkin NM, Meeks CJ, Jadhav SS, Espinoza T, Roda N, DiZerega GS et al (2012). Angiotensin-(1-7) administration reduces oxidative stress in diabetic bone marrow. *Endocrinology.* 2012;153:2189–2197.
 62. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2017;98.:505–53.
 63. Ocaranza MP, Michea L, Chiong M, Lagos CF, Lavandero S, Jalil JE. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1-9) in the cardiovascular system. *Clin Sci.* 2014;127:549–557.
 64. Muhamad SA, Ugasman A, Kumar J, Skiba D, Hamid AA, Aminuddin A. COVID-19 and Hypertension: The What, the Why, and the How. *Front Physiol.* 2021;12(May):1–11.
 65. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511–540.
 66. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20.
 67. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:1–14.
 68. Kohansal Vajari M, Shirin M, Pourbagheri-Sigaroodi A, Akbari ME, Abolghasemi H, Bashash D. COVID-19-related coagulopathy: A review of pathophysiology and pharmaceutical management. *Cell Biol Int.* 2021;45(9):1832–50.
 69. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in

- coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021–1028.
70. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18:1747–1751.
 71. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity—A complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol*. 2018;180:782–798.
 72. Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:85.
 73. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb. Vasc Biol*. 2017;37:e108–e114.
 74. Bracamonte-baran W, Daniela Č. The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187–221.
 75. Bing Z liu xing, Zhi xue za. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China (2020). Vol. 41. 2020. 145–151 p.
 76. Varga, Z. , Flammer, A. J. , Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020;395:1417–1418.
 77. Levi M, Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:9–15.
 78. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer M V, Urban S, et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231:193–203.
 79. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: Biological mechanisms. *Thorax*. 2021;76(4):412–420.
 80. Kwaan HC. Coronavirus disease 2019: The role of the fibrinolytic system from transmission to organ injury and

- sequelae. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:841–844.
81. Ward S, Curley G, Lavin M, Fogarty H, Karampini E, McEvoy, NL. et al. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br J Haematol.* 2021;192:714–9.
 82. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 2005 Sep 16;309(5742):1864–8.
 83. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar 1;63(3):457–60.
 84. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 4;181(2):281.
 85. Huang Y, Yang C, Xu X feng, Xu W, Liu S wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020 419. 2020 Aug 3;41(9):1141–9.
 86. Bittmann S. The Role of TMPRSS2 and TMPRSS2-Inhibitors in Cell Entry Mechanism of COVID-19. *J Regen Biol Med.* 2020;2–5.
 87. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
 88. Velusamy P, Kiruba K, Su CH, Arun V, Anbu P, Gopinath SCB, et al. SARS-CoV-2 spike protein: Site-specific breakpoints for the development of COVID-19 vaccines. *J King Saud Univ Sci.* 2021 Dec 1;33(8):101648.
 89. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res* 2020 304.

- 2020 Mar 30;30(4):343–55.
90. Xia X. Domains and Functions of Spike Protein in SARS-Cov-2 in the Context of Vaccine Design. *Viruses*. 2021 Jan 1;13(1).
 91. Xu J, Jia W, Wang P, Zhang S, Shi X, Wang X, et al. Antibodies and vaccines against Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect*. 2019 Jan 1;8(1):841–56.
 92. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 Apr 14;52(4):583–9.
 93. Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2020 Apr 1;8(2).
 94. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova VA, Dibrova Y V., Vasylyk VM, Novikov MY, et al. SARS-CoV-2 spike protein-mediated cell signaling in lung vascular cells. *Vascul Pharmacol*. 2021 Apr 1;137.
 95. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875–9.
 96. Patra T, Meyer K, Geerling L, Isbell TS, Hoft DF, Brien J, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog*. 2020 Dec 7;16(12).
 97. Suzuki YJ, Gychka SG. SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. *Vaccines*. 2021 Jan 1;9(1):1–8.
 98. Banerjee S, Wang X, Du S, Zhu C, Jia Y, Wang Y, et al. Comprehensive role of SARS-CoV-2 spike glycoprotein in regulating host signaling pathway. *J Med Virol*. 2022 Sep 1;94(9):4071–87.
 99. Ryan PMD, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul 1;28(7):1191–4.
 100. Al-Benna S. Association of high level gene expression of

- ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med*. 2020 Sep 1;19.
101. Jia X, Yin C, Lu S, Chen Y, Liu Q, Bai J, et al. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. 2020 Feb 23;
 102. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Oct 15;71(8):1937–42.
 103. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007 Apr;56(4):1010–3.
 104. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4196–200.
 105. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect*. 2020 Jun 1;50(4):382–3.
 106. Shin J, Toyoda S, Nishitani S, Fukuhara A, Kita S, Otsuki M, et al. Possible Involvement of Adipose Tissue in Patients With Older Age, Obesity, and Diabetes With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) via GRP78 (BIP/HSPA5): Significance of Hyperinsulinemia Management in COVID-19. *Diabetes*. 2021 Dec 1;70(12):2745.
 107. Frühbeck G, Catalán V, Valentí V, Moncada R, Gómez-Ambrosi J, Becerril S, et al. FNDC4 and FNDC5 reduce SARS-CoV-2 entry points and spike glycoprotein S1-induced pyroptosis, apoptosis, and necroptosis in human adipocytes. *Cell Mol Immunol* 2021 1810. 2021 Aug 31;18(10):2457–9.
 108. Hikmet F, Méar L, Edvinsson A, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16(7):e9610.
 109. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional

- receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631–637.
110. Turner AJ. ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS): Functional Aspects and Therapeutic Implications.* Elsevier Inc.; 2015. 185–189 p.
 111. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res.* 2007;73(3):463–469.
 112. Wang W, McKinnie S, Farhan M, Paul M, McDonald T, McLean B et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Metabolizes and Partially Inactivates Pyr-Apelin-13 and Apelin-17: Physiological Effects in the Cardiovascular System. *Hypertension.* 2016;68(2):365–377.
 113. Chamsi-Pasha M, Shao Z, Tang W. Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure". *Curr Hear Fail Reports Springer Sci Bus Media LLC.* 2014;11(1):58–63.
 114. Singh B, Singh D, Verma V, Yadav R, Kumar R. Angiotensin-converting enzyme 2 as a potential therapeutic target for COVID-19: A review. *J Pharm Anal.* 2021;12(2):215–20.
 115. Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid β -protein 1–42 (A β (1–42)) to A β (1–40), and its inhibition enhances brain A β deposition. *J Neurosci.* 2007;7:8628–35.
 116. AbdAlla S, Langer A, Fu X, Quitterer U. ACE inhibition with captopril retards the development of signs of neurodegeneration in an animal model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2013;14:16917–42.
 117. Bernstein K., Koronyo Y, Salumbides B., Sheyn J, Pelissier L, Lopes DH et al. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline. *J Clin Invest.* 2014;124:1000–12.
 118. Li W, Moore M., Vasilieva N, Sui J, Wong S., Berne MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;26:450–4.

119. Oudit G., Penninger J. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 as a new renin-angiotensin system peptidase for heart failure therapy. *Curr Hear Fail Rep.* 2011;8:176–83.
120. Riquelme C, Acuña M., Torrejón J, Rebolledo D, Cabrera D, Santos RA et al. ACE2 is augmented in dystrophic skeletal muscle and plays a role in decreasing associated fibrosis. *PLoS One.* 2014;9:e93449.
121. Benjamin E, Muntner P, Alonso A et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: A report from the American heart association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528.
122. Burrell L, Risvanis J, Kubota E et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Hear J.* 2005;26(4):369-375.
123. Ortiz-Pérez J, Riera M, Bosch X et al. Role of circulating angiotensin converting enzyme 2 in left ventricular remodeling following myocardial infarction: A prospective controlled study. *PLoS One.* 2013;8(4):e61695.
124. Zhu H, Zhang L, Ma Y, Zhai M, Xia L, Liu J, et al. The role of SARS-CoV-2 target ACE2 in cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2021;25(3):1342–9.
125. Zhao Y, Yin H, Yu Q et al. ACE2 overexpression ameliorates left ventricular remodeling and dysfunction in a rat model of myocardial infarction. *Hum Gene Ther.* 2010;21(11):1545-1554.
126. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Hear J.* 2018;39(33):3021-3104.
127. Xu J, Sriramula S, Xia H et al. Clinical relevance and role of neuronal AT receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res.* 2017;121(1):43–55.
128. Ferreira A, Shenoy V, Yamazato Y et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):1048-1054.
129. Adameova A, Shah A, Dhalla N. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias. *Int J Mol Sci.*

- 2020;21(12):E4200.
130. Walters T, Kalman J, Patel S et al. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017;19(8):1280-1287.
 131. Sliwa K. Heart failure can affect everyone: the ESC Geoffrey Rose lecture. *Eur Hear J*. 2020;41(12):1298-1306.
 132. Bodiga S, Zhong J, Wang W et al. Enhanced susceptibility to biomechanical stress in ACE2 null mice is prevented by loss of the p47(phox) NADPH oxidase subunit. *Cardiovasc Res*. 2011;91(1):151–61.
 133. Patel V, Bodiga S, Fan D et al. Cardioprotective effects mediated by angiotensin II type 1 receptor blockade and enhancing angiotensin 1–7 in experimental heart failure in angiotensin-converting enzyme 2-null mice. *Hypertension*. 2012;59(6):1195–203.
 134. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care BioMed Cent*. 2020;24:422.
 135. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshida S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020;43(10):1028–46.
 136. Manickavasagam S, Merla R, Koerner M, Fujise K, Kunapuli S, Rosanio S, et al. Management of Hypertension in Chronic Heart Failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 7(4):423–33.
 137. Herman L, Padala S, Ahmed I et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). *StatPearls Publ*. 2022;
 138. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605–10.

Spike Protein SARS-CoV-2 & Penyakit Kardiovaskular

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repo.itera.ac.id Internet Source	3%
2	farmasi.ugm.ac.id Internet Source	1%
3	www.idijawatimur.org Internet Source	1%
4	repository.ub.ac.id Internet Source	1%
5	www.inaheart.org Internet Source	<1%
6	bapin-ismki.e-journal.id Internet Source	<1%
7	id.net.or.id Internet Source	<1%
8	v3r.esp.org Internet Source	<1%
9	stutzartists.org Internet Source	<1%
10	ebin.pub Internet Source	<1%
11	etd.repository.ugm.ac.id Internet Source	<1%
12	text-id.123dok.com Internet Source	<1%
13	ojs.unud.ac.id Internet Source	<1%

14	sciencescholar.us Internet Source	<1 %
15	andrisetiyawahyudi-fkp.web.unair.ac.id Internet Source	<1 %
16	timurmedia.com Internet Source	<1 %
17	Zhou Yang, Yali Wu, Chun-hui Yuan, Wei Yin, Baoxiang Wang, Yan Ding. "The Expression of Autophagy Markers in IVIG- resistant Kawasaki Disease and the Establishment of Prediction Model", Research Square Platform LLC, 2023 Publication	<1 %
18	Herick A. Willim, Infan Ketaren, Alice I. Supit. "Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular", e-CliniC, 2020 Publication	<1 %
19	doku.pub Internet Source	<1 %
20	journal.ubaya.ac.id Internet Source	<1 %
21	www.mdpi.com Internet Source	<1 %
22	123dok.com Internet Source	<1 %
23	Agnice Simajuntak, Indrawanti Kusadhiani, Vina Latuconsina. "HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN SEVERITAS KLINIS PASIEN COVID-19 PADA TIGA RUMAH SAKIT RUJUKAN COVID-19 DI KOTA AMBON TAHUN 2020", Molucca Medica, 2022 Publication	<1 %
24	Reli Giusman, Atik Nurwahyuni. "BIAYA PENGOBATAN PASIEN RAWAT INAP COVID-19	<1 %

DI RUMAH SAKIT X TAHUN 2021", Jurnal
Ekonomi Kesehatan Indonesia, 2022

Publication

25	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
26	www.topreference.co.tv Internet Source	<1 %
27	Nur Indah Fitriani. "TINJAUAN PUSTAKA COVID-19: VIROLOGI, PATOGENESIS, DAN MANIFESTASI KLINIS", Jurnal Medika Malahayati, 2020 Publication	<1 %
28	ejournal2.litbang.kemkes.go.id Internet Source	<1 %
29	isainsmedis.id Internet Source	<1 %
30	jurnal.poltekkespalu.ac.id Internet Source	<1 %
31	repository.unhas.ac.id Internet Source	<1 %

Exclude quotes Off

Exclude matches < 10 words

Exclude bibliography On