



Potensi *Candesartan* dalam Terapi COVID 19

Amelia Handoko, Gembong Satria Mahardhika, Haidar Zain

RSDC Wisma Atlet, Kemayoran, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) akibat *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019* (SARS-CoV-2) menyebabkan kerusakan paru dan mortalitas bagi penderitanya. Di awal pandemi COVID-19, penggunaan obat antihipertensi RAS *blocker* diduga berperan dalam keluaran yang kurang baik pada pasien COVID-19 dengan hipertensi karena secara teoritis akan meningkatkan ekspresi ACE2 dan memperbanyak jalan masuk virus ke dalam organ. Beberapa penelitian terkini menyatakan sebaliknya. Studi *preliminary* menunjukkan penurunan mortalitas dan luaran kritis pasien dengan terapi ARB. *Candesartan* dalam studi *in-vitro* dapat mengurangi badai sitokin pada COVID-19 dan berpotensi mengurangi efek destruktif lain dari infeksi SARS-CoV-2. *Candesartan* dapat menekan inflamasi berlebih dan mengurangi stres oksidatif, sehingga berpotensi bermanfaat dalam terapi infeksi akut SARS-CoV-2. *Candesartan* juga bermanfaat mengurangi komplikasi jangka panjang, bermanfaat untuk fungsi paru dan organ-organ lainnya.

Kata kunci: ARB, *candesartan*, COVID-19

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) infection causes lung damage and mortality. At early COVID-19 pandemic stage, use of RAS blocker as antihypertensive drugs was discouraged because it potentially increases the expression of ACE2, therefore increase viral entry into organs. Nevertheless, recent researches suggests otherwise. Preliminary studies has shown reduction in mortality and critical outcomes of patients with ARB therapy. *Candesartan in-vitro* was able to reduce cytokine storm in COVID-19 and potentially reduce other destructive effects of SARS-CoV-2 infection by suppressing excessive inflammation and reducing oxidative stress; potentially benefits acute treatment of SARS-CoV-2 infection. *Candesartan* also play a role in reducing long-term complications of the disease, improving lung function as well as other organs. **Amelia Handoko, Gembong Satria Mahardhika, Haidar Zain. *Candesartan* as a Potential Therapy to Prevent Severe COVID-19.**

Keywords: ARB, *candesartan*, COVID-19

PENDAHULUAN

Pada bulan Maret 2020, WHO mendeklarasikan terjadinya pandemi global *coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang bermula dari Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Republik Rakyat Tiongkok, pada akhir tahun 2019 lalu.¹ Gejala *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019* (SARS-CoV-2) tidak selalu sama; pada beberapa orang tidak terdapat gejala, namun pada sebagian pasien lainnya dapat terjadi *acute respiratory disease syndrome* (ARDS) yang berujung pada kematian.

Saat menginfeksi manusia, SARS-CoV-2 berikatan dengan *receptor angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang banyak ditemukan di epitel alveolus. *Ribonucleic acid* (RNA) dari SARS-CoV-2 pada sitoplasma alveolus memicu sekresi *interferon type I* dan *type III* (IFN-I dan IFN-III) dan berbagai sitokin

pro-inflamasi seperti *interleukin* (IL)-1 β dan IL-18. Proses ini kemudian menginduksi peningkatan ekspresi *interferon-stimulated genes* dan *nuclear factor- κ B-regulated genes* (NF κ B) serta rekrutmen baik sel imun efektor maupun regulator.² Makrofag alveolus turut merespons dengan melakukan fagositosis epitel terinfeksi atau mengalami apoptosis, sehingga terjadi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi dan kemotaktik, seperti IL-6 dan IL-8. Hal ini menginduksi invasi neutrofil dan sel *natural killer* (NK) pada sel terinfeksi. Selain proses inflamasi, terjadi juga peningkatan faktor prokoagulasi, protease, dan *reactive oxygen species* (ROS). Serangkaian kejadian ini akan meningkatkan permeabilitas vaskular, merusak pneumosit, dan mencetuskan trombosis. Peningkatan permeabilitas vaskular dapat mengakibatkan penumpukan eksudat kaya protein di paru yang mengganggu

proses perfusi dan ventilasi, sehingga terjadi hipoksemia dan berujung pada ARDS.³

Penghambat *renin-angiotensin system* (RAS) memiliki potensi untuk mengatasi ARDS. Baik *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) maupun *angiotensin receptor blocker* (ARB), keduanya berperan menghambat aktivasi NF κ B pada monosit dan rekrutmen neutrofil di paru, sehingga tidak terjadi aktivasi kaskade inflamasi.⁴ Secara spesifik ARB bekerja menghambat angiotensin II berikatan dengan reseptor AT1R dan menurunkan aktivitas jaras ACE-AngII-AT1R, menghambat sekresi sitokin pro-inflamasi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 jaringan ataupun plasma, menghambat efek vasokonstriksi dan agregasi platelet yang dihasilkan oleh *tromboxane A2*, serta meningkatkan kerja ACE2 dan AT2R yang melindungi paru dari kerusakan.^{5,6} *Candesartan*

Alamat Korespondensi email: ameliahandoko95@gmail.com



ANALISIS



terbukti berpengaruh mengurangi stres oksidatif pada jantung dan pembuluh darah, menghambat inflamasi dan *remodelling*, serta memperbaiki fungsi endotel, *in-vitro* ataupun *in-vivo*.⁷

Beberapa ARB yang beredar di Indonesia sebagai obat antihipertensi antara lain *irbesartan, candesartan, telmisartan, losartan, dan valsartan*.

1. Renin-Angiotensin System (RAS)

RAS merupakan sistem yang berperan dalam regulasi tekanan darah, elektrolit, dan volume cairan tubuh.⁸ RAS dianggap sebagai sistem endokrin, parakrin, dan intrakrin.⁹ Di dalam tubuh, diketahui terdapat tiga jenis RAS, di antaranya *intracellular* RAS yaitu produksi angiotensin II dalam skala intrasel, *local* RAS yaitu angiotensin II yang dihasilkan oleh beberapa organ dan jaringan, serta *circulating* RAS yang bekerja secara sistemik melalui jaras ACE-AngII-AT1R.⁹ Jaras ACE-AngII-AT1R ini terdiri dari angiotensinogen yang dirilis oleh hati, kemudian diubah menjadi angiotensin I (Ang I) oleh enzim renin yang dihasilkan sel jukstaglomerular di ginjal, yang kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan akan melakukan tugasnya sebagai vasokonstriktor saat melekat pada reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1R).⁹

Komponen lain dalam RAS, yaitu ACE2, mengimbangi jaras ACE-AngII-AT1R dengan mengubah Ang I menjadi Ang 1-9 dan Ang II menjadi Ang 1-7.⁸ Berbeda dari ACE-AngII-AT1R, Ang 1-7, dan Ang 1-9 memberikan efek protektif dengan berikatan ke reseptor Mas dan reseptor angiotensin II tipe 2 (AT2R), secara berurutan. Penurunan ACE2 berhubungan dengan peningkatan Ang II dan aktivasi jaras Ang II/AT1R, sedangkan peningkatan ACE2 mendegradasi Ang I, membatasi kerja ACE, menurunkan Ang II, menghasilkan Ang 1-7 dan Ang 1-9, sehingga menimbulkan efek protektif berupa antiinflamasi, antioksidan, antifibrosis, antitrombosis, dan vasodilatasi.¹⁰

ACE2 merupakan *carboxypeptidase* yang mengubah Ang I menjadi Ang 1-9, juga mengubah Ang II menjadi 1-7. ACE2 bersifat protektif pada kejadian ARDS. Kehilangan ACE2 pada paru akibat SARS-CoV diduga sebagai mekanisme krusial penyebab kerusakan alveolus dan vaskular pasien COVID-19 karena edema paru akibat peningkatan permeabilitas

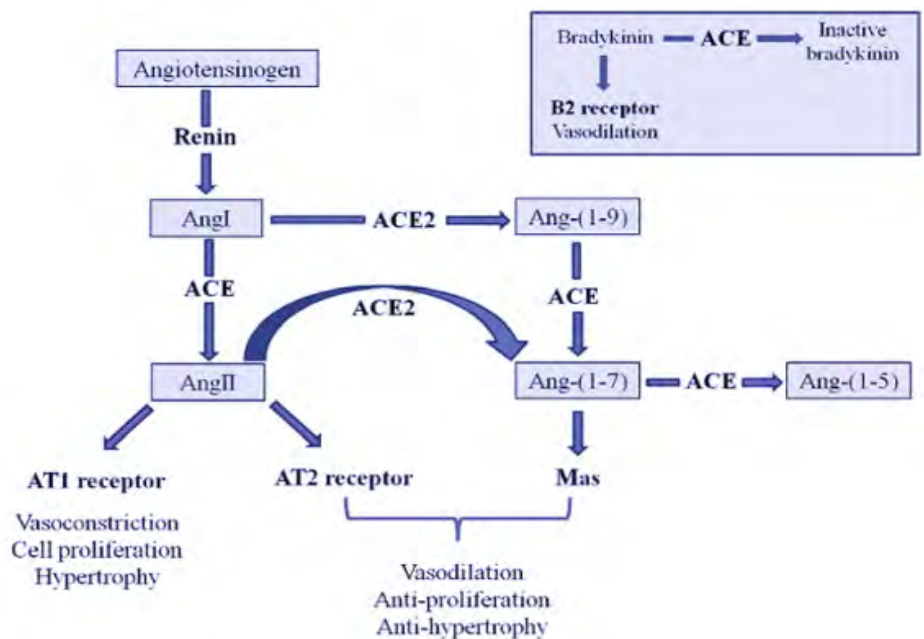
vaskular.¹²⁻¹⁴ Hal ini terjadi simultan dengan peningkatan Ang II yang juga berperan dalam patogenesis ARDS.¹¹ Ang II juga berperan dalam regulasi apoptosis pneumosit tipe 2, fenomena yang terjadi pada fase lanjutan ARDS melalui sistem ligan Fas/Fas.¹⁵ Ang II juga memengaruhi progresi ARDS ke fase fibrotik. Melalui AT1R, Ang II memiliki sifat mitogen pada fibroblas manusia dewasa dan menstimulasi pelepasan autokrin TGF- β (sitokin profibrotik).¹⁶

Ang II yang telah berikatan dengan AT1R juga

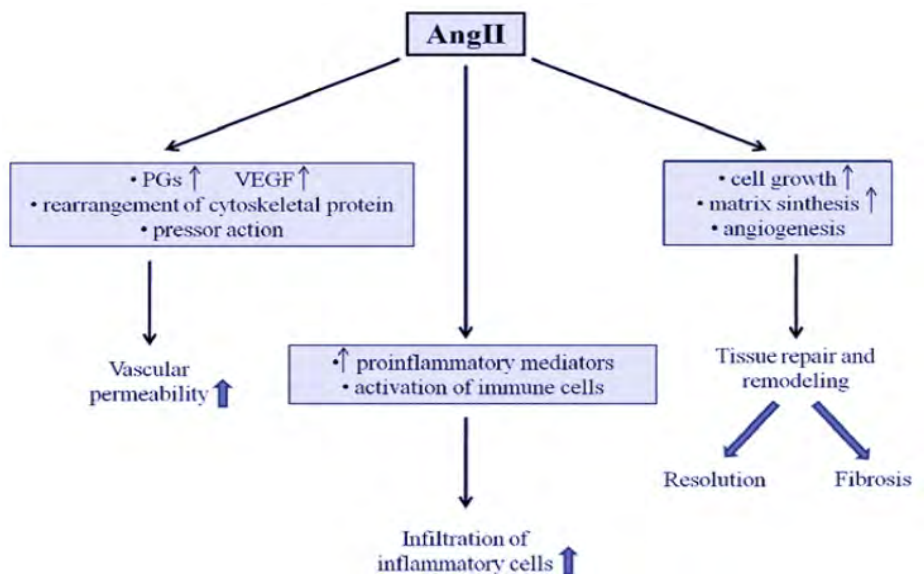
akan menginduksi sintesis prostaglandin dan *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF), sehingga terjadi peningkatan permeabilitas vaskular.¹⁷ Di samping itu, terjadi aktivasi faktor transkripsi, seperti *activating protein-1* (AP-1) dan NF- κ B, sehingga terjadi ekspresi gen yang terlibat dalam inflamasi dan kerusakan jaringan.^{17,18}

2. Agen Penghambat RAS dan COVID-19

Di awal pandemi COVID-19, penggunaan obat antihipertensi ACEI atau ARB diduga berkontribusi dalam luaran kurang baik



Gambar 1. Kaskade sistem renin-angiotensin¹¹



Gambar 2. Efek pro-inflamasi dari *angiotensin* II (Ang II).¹⁹



pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.²⁰ Hipotesis ini didasarkan pada telaah ilmiah bahwa penggunaan antihipertensi golongan penghambat RAS dapat mengganggu aktivitas jaringan dan meningkatkan ekspresi ACE2 jaringan jantung, arteri, ginjal, dan paru. Secara teoritis, peningkatan ekspresi ACE2 pada membran akibat obat-obatan dapat meningkatkan kesempatan *entry* virus ke dalam organ, namun inhibisi RAS secara bersamaan berkontribusi terhadap proteksi organ.²¹⁻²³

Diskusi peran ACE2 dalam patogenesis COVID-19 menjadi rumit karena di samping berperan sebagai reseptor *entry* dari SARS-CoV-2, ACE2 juga merupakan protein yang berinteraksi dengan peptida apelin, protein pendamping bagi transporter BOAT1 (SLC6A19) yang sejauh ini diketahui berperan sebagai regulator negatif dari RAS.²⁴ Seperti pada infeksi SARS-COV, infeksi SARS-CoV-2 akan menurunkan regulasi *cell-surface* ACE2 yang kemudian menurunkan aktivitas ACE2 pada organ yang terinfeksi. Penurunan *cell-surface* ACE2 tampak seperti penurunan risiko invasi lanjutan oleh virus, namun mekanisme ini secara simultan melemahkan inhibisi RAS pada organ terinfeksi.²³ Sebuah studi *in vivo*⁵ pada tikus putih menunjukkan depleksi ACE2 memperburuk proses inflamasi paru akibat aspirasi asam, sepsis, dan endotoksin. Inflamasi paru berat akibat aspirasi asam ditemukan pada tikus putih yang secara genetik tidak banyak mengekspresikan ACE atau reseptor Ang II tipe 1A. Abnormalitas ini kemudian dapat diperbaiki oleh *losartan*, mensugesti adanya aktivasi RAS lokal yang berkontribusi terhadap kejadian inflamasi paru.²² Ang II akan mengaktifkan jaras yang selanjutnya menimbulkan vasokonstriksi dan efek-efek lain dari pengaktifan AT1R seperti retensi sodium termasuk hipertensi. Ziegler, *et al*,²⁵ baru-baru ini melaporkan terdapat peningkatan regulasi ACE2 yang distimulasi interferon, yakni sitokin antivirus, pada paru, hidung, dan usus halus yang merupakan sel-sel target SARS-CoV2. Peningkatan regulasi ACE2 merupakan respons proteksi jaringan terinduksi interferon, namun juga dipakai simultan SARS-CoV-2 sebagai *entry* yang berujung pada penurunan *cell-surface* ACE2 dengan lebih bermakna. Secara teoritis, suplementasi ACE2 eksogen dapat bermanfaat dalam menghambat interaksi virus dengan ACE2 endogen dan mempertahankan fungsi proteksi terhadap

jaringan.²⁶

Berbagai bukti ilmiah^{10,19,27,28} mendukung Ang II sebagai faktor kunci terjadinya inflamasi jaringan sejalan dengan penurunan regulasi ACE2 karena keterikatannya dengan virus. Lagipula, *entry* SARS-CoV-2 tidak hanya bergantung pada ACE2 saja, namun juga dari kehadiran protease TMPRSS2. Peningkatan ekspresi ACE2 akibat obat-obatan menjadi berbahaya jika organ mengekspresikan ACE2 dan TMPRSS2 bersamaan. Hal ini dapat menjelaskan temuan beberapa studi klinis di Wuhan dan Spanyol bahwa penggunaan ACEI dan ARB tidak meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pasien terinfeksi SARS-CoV-2.^{6,12,29} bahkan penggunaannya didukung karena diasosiasikan dengan angka mortalitas yang lebih rendah dibandingkan kelompok terapi antihipertensi lainnya.³⁰

Penggunaan agen penghambat RAS dapat memperbaiki kondisi ARDS. Hagiwara³¹ mengembangkan model tikus yang dibuat ARDS menggunakan lipopolisakarida, kemudian diberi terapi ACEI. Terjadi perbaikan pada edema interstitial, infiltrasi alveolus dan pelepasan sitokin. Hal ini diperkirakan terjadi karena penurunan kadar Ang II dan penghambatan jaras NF- κ B. Pada model ARDS lain yang diinduksi ingesti etanol,³² permeabilitas epitel alveolus membaik saat diberikan *lisinopril* atau *losartan*. Kedua obat ini juga mampu menurunkan kadar TGF- β pada jaringan paru serta mencegah depleksi *glutathione*, sehingga meminimalisir disfungsi epitel dan stres oksidatif.

3. Angiotensin Receptor Blocker

Studi *preliminary* telah menunjukkan penggunaan agen penghambat RAS dapat menurunkan mortalitas dan luaran kritis pasien. Sebuah studi klinis oleh Kuba, *et al*,⁵ membuktikan bahwa *losartan* dapat memperbaiki pneumonia yang diinduksi asam dan menurunkan konsentrasi Ang II akibat ikatan SARS dan ACE2 paru pada mencit liar. Penggunaan ARB lebih disukai karena tidak semua pasien dapat mentolerir efek samping batuk kering akibat peningkatan bradikinin karena penggunaan ACEI. ARB secara khusus akan mengikat AT1R secara monofasik dan non-kompetitif. ARB terbukti dapat mengurangi derajat inflamasi, mempunyai fungsi proteksi terhadap mitokondria, menjaga sensitivitas insulin dan metabolisme energi,

serta menstabilkan adanya fungsi kaskade koagulasi.^{10,27,33} Kegunaan ARB tidak sebatas agen antihipertensi yang ditolerir pasien usia tua, namun juga sebagai terapi adjuvan bagi pasien dengan berbagai komorbid lain seperti diabetes, penyakit ginjal kronik, gagal jantung kongesti, dan penyakit yang berkaitan dengan sistem serebrovaskular yang merupakan morbid penentu luaran yang kurang baik pada pasien dengan COVID-19.^{34,35} ARB bersifat protektif terhadap cedera paru berat terkait pneumonia, sepsis, influenza, dan infeksi SARS-CoV,³⁶ bahkan berperan terhadap fungsi kognisi, menurunkan inflamasi otak, bersifat protektif terhadap aliran darah dan fungsi sawar darah otak, menurunkan kecemasan dan stres,³⁷ serta bermanfaat dalam mengembalikan ekspresi dari gen-gen yang terkait dengan proses penuaan seperti *signaling* p53 ke fungsi normalnya.³⁸

Efek anti-inflamasi yang dimiliki oleh ARB telah diketahui secara luas melalui fungsi obat tersebut dalam menormalkan ekspresi beberapa gen; contohnya peningkatan gen LCN2/NGAL pada pasien hipertensi, juga proses fosforilasi STAT1 yang diinduksi oleh inflamasi dan IL-1 β , yang berujung pada fase predomnan M2 dari fenotip makrofag.³⁹ ARB dapat menurunkan proses regulasi mediator inflamasi, yaitu TLR4, MyD88, dan ekspresi NF- κ B,⁴⁰ serta menurunkan sitokin inflamasi seperti IL-1 β , yang dikode oleh IL-1B pada organ perifer dan otak.⁴¹ Efek lebih menguntungkan dalam hal penurunan inflamasi yang didapat dari ARB juga dapat dilihat dari terdapatnya penurunan produksi TNF α serta peningkatan aktivitas reseptor AT1R yang memegang peranan penting pada beberapa penyakit seperti diabetes, iskemia otak, hipertensi, dan penyakit jantung. Aktivitas COX2 sebagai enzim pro-inflamasi yang poten juga terbukti dapat dihambat oleh ARB.⁴² ARB menurunkan peningkatan regulasi CXCL1 dan CXCL2 yang menghasilkan stres oksidatif,⁴³ termasuk CXCL16 yang diketahui berperan dalam penyakit metabolik berkaitan dengan Ang II dan aterosklerosis.⁴⁴ Pada paru, ARB menurunkan regulasi kemokin pro-inflamasi seperti CCL4, CCL7, dan CXCL10, menurunkan regulasi MCP-1 yang berperan pada kerusakan jaringan, dan menghambat aktivitas rekrutmen monosit, sehingga mengurangi kejadian fibrosis paru.^{45,46}

Beberapa penelitian sudah membuktikan



dan memanfaatkan efek anti-inflamasi agen penghambat RAS pada pasien COVID-19 dengan/atau tanpa ARDS, seperti Duarte, *et al.*,²³ yang menggunakan *telmisartandosis* 80 mg dua kali sehari selama 14 hari pada 40 pasien terkonfirmasi COVID-19 dibandingkan kelompok kontrol tanpa perlakuan. Pada hari ke-delapan, kelompok pasien *telmisartan* memiliki kadar penanda inflamasi *C-reactive protein* lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Pasien yang mendapat *telmisartan* juga memiliki durasi perawatan di rumah sakit lebih singkat (*log-rank test* $p = 0,0124$, *median time*: 15 hari pada kelompok kontrol vs 9 hari pada kelompok *telmisartan*) dan mortalitas pada hari ke-30 lebih rendah (5,26% vs 11,76%) ($p = 0,41$). Studi *in silico* oleh Nejat & Sadr²² mengenai efektivitas *losartan* dan *imatinib* dalam melawan patogenesis SARS-CoV-2 memiliki hasil yang serupa. *Losartan* diklaim dapat menyeimbangkan *pathway* ACE2/Ang 1-7/Mas dengan ACE/Ang II/AT1R pada jaringan dan mengurangi proses peradangan pada paru. Berdasarkan studi bioinformatika tersebut, *losartan* dan *imatinib* dapat menempati dan mendistorsi ikatan *receptor binding domain* (RBD) dari SARS-CoV-2 dengan ACE2 melalui perubahan bentuk konformer *N-terminal α helix* tempat RBD berikatan. Hal ini menurunkan afinitas SARS-CoV-2 terhadap ACE2.

Penggunaan ARB juga terbukti dapat menekan terjadinya fibrosis paru yang akan timbul pada tahap lanjutan COVID-19.⁴⁷ ARB dapat menekan ekspresi SOX2 dan HTRA1 yang mempresentasikan *signaling* TGF- β dan sintesis matriks protein yang mempromosikan terjadinya fibrosis vaskular. Fibrosis dapat menyebabkan hipertensi pulmoner yang selanjutnya akan berkembang menjadi gagal nafas *irreversible* pada pasien ARDS.^{16,48}

4. *Candesartan* sebagai Terapi Menjanjikan untuk COVID-19

Elkahloun dan Saavedra³⁸ melakukan studi menggunakan *gene set enrichment analysis* (GSEA) transkriptomik dari sel terinfeksi SARS-CoV-2, yakni *normal primary human bronchial epithelial* (NHBE), sampel autopsi paru postmortem GSE147507, *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC), dan *bronchoalveolar lavage fluid* (BALF) pasien COVID-19. Pada sampel terlihat profil inflamasi yang unik, hampir serupa dengan sampel cedera neuron diinduksi glutamat yang dapat dinormalisasi dengan *candesartan*. Pada sampel terdapat pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan, perubahan respons interferon, infiltrasi makrofag dan neutrofil, peningkatan apoptosis, dan *signaling* p53 terkait limfopenia.^{49,50} Analisis gen ontologi menunjukkan ekspresi profil signifikan termasuk sitokin pro-inflamasi dan aktivitas kemokin, NF-kappa B *complex*, perubahan imunitas bawaan dan adaptif, serta gen lain yang berpartisipasi dalam badai sitokin COVID-19. Menariknya, terdapat korelasi negatif bermakna pada ekspresi gen-gen tersebut setelah terapi *candesartan* yang sebelumnya meningkat pada sampel transkriptom SARS-CoV-2: 358 gen pada NHBE terutama peningkatan ICAM1, IL6, EDN1, ANXA1, AMPD3, PGF, IER3; 231 gen pada sampel postmortem terutama EVI2B, FCER1G, CD53, LCP1, CD68, EMR1, FYB, TLR7, TYROBP; 459 gen pada PBMC terutama peningkatan GPR34, SERPINE1, LILRB4, MRC1, SLC11A1, CTSZ, CSF1R, HMOX1, C3AR1, IL18, MSR1, RGS16; dan 273 gen pada BALF terutama peningkatan CFH, PMAIP1, SEMA3A. Gengen ini terkait dengan aktivitas sitokin dan kemokin, *chemokine receptor binding*, *jaras signaling* dimediasi sitokin, kompleks NF- κ B, respons seluler terhadap interferon tipe I, *jaras signaling* interferon tipe I, respons terhadap

interferon γ dan virus, seperti CXCL1, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL16, CCL4, IL1RN, IFITM1, RSAD2, PTGS2, BIRC3, AIF1, dan ASS1. Transkriptom NHBE mencakup ICAM1 yang merupakan protein penting dalam proses rekrutmen sel imun terkait inflamasi, termasuk COVID-19 dan IL-6 yang merupakan sitokin pro-inflamasi terkait luaran buruk pada pasien COVID-19.⁵¹ Transkriptom sampel postmortem mencakup CYBB (NOX2), yaitu enzim superoksida, yang menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan⁵² juga TLR7 yang merupakan *toll-like receptor* yang esensial untuk imunitas antiviral termasuk respons pada SARS-CoV-2. Pada transkriptom PBMC terdapat HMOX1, yaitu properti antiinflamasi dan IL18, yakni sitokin pro-inflamasi.⁵³

Candesartan dapat mengurangi badai sitokin pada COVID-19 dan berpotensi mengurangi efek destruktif lainnya dari infeksi SARS-CoV-2 dengan mengurangi inflamasi yang berlebihan, stres oksidatif. Seperti golongan ARB lainnya, *candesartan* dapat mengurangi fibrosis paru, menormalisasi fungsi mitokondria, produksi interferon, dan respons imun bawaan. *Candesartan* dapat bermanfaat sebagai terapi infeksi akut SARS-CoV-2 termasuk komplikasi jangka panjangnya, terutama pada lanjut usia, tidak hanya terhadap fungsi paru namun juga fungsi otak.

SIMPULAN

Bukti-bukti ilmiah menunjukkan agen penghambat RAS golongan ARB, khususnya *candesartan*, sangat menjanjikan sebagai terapi COVID-19. Penelitian dan studi klinis lanjutan masih diperlukan untuk mengetahui saat terbaik memulai terapi dan rentang terapeutik obat untuk mencapai luaran klinis yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. WHO Director General's speeches [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
2. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:91-8. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005
3. Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. *Inflammation Research* 2019;68(1):39-46. doi:10.1007/s00011-018-1188-x
4. Bhat AH, Dar KB, Anees S, Zargar MA, Masood A, Sofi MA, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; A mechanistic insight. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2015;74:101-10. doi:10.1016/j.biopha.2015.07.025
5. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6. doi:10.1038/nature03712
6. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: A single-center retrospective study. *Hypertension* 2020;76(1):51-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143



ANALISIS



7. Nofartika F, Susestiyowati S, Pramantara IDP, Lestari LA. Pengaruh ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap kadar malondialdehid (MDA) plasma dan kekuatan genggam tangan lanjut usia. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia* 2016;13(2):59. doi:10.22146/ijcn.22833
8. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An update on the tissue renin-angiotensin system and its role in physiology and pathology. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2019;6(2):14. doi:10.3390/jcdd6020014
9. Romero CA, Orias M, Weir MR. Novel RAAS agonists and antagonists: Clinical applications and controversies. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(4):242-52. doi:10.1038/nrendo.2015.6
10. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research* 2020;81(5):537-40. doi:10.1002/ddr.21656
11. Hülsmann S, Khabbazzadeh S, Meissner K, Quintel M. A potential role of the renin-angiotensin-system for disturbances of respiratory chemosensitivity in acute respiratory distress syndrome and severe acute respiratory syndrome. *Frontiers in Physiology* 2021;11:588248. doi:10.3389/fphys.2020.588248
12. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: A case-population study. *The Lancet* 2020;395(10238):1705-14. doi:10.1016/S0140-6736(20)31030-8
13. Kim J, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim JJ, et al. Effect of renin-angiotensin system blockage in patients with acute respiratory distress syndrome: A retrospective case control study. *The Korean Journal of Critical Care Medicine* 2017;32(2):154-63. doi:10.4266/kjccm.2016.00976
14. Li SW, Lai CC, Ping JF, Tsai FJ, Wan L, Lin YJ, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease suppressed alpha interferon-induced responses through downregulation of extracellular signal-regulated kinase 1-mediated signalling pathways. *Journal of General Virology* 2011;92(5):1127-40. doi:10.1099/vir.0.028936-0
15. Uhal BD, Li X, Xue A, Gao X, Abdul-Hafez A. Regulation of alveolar epithelial cell survival by the ACE-2/angiotensin 1-7/Mas axis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2011;301(3):269-74. doi:10.1152/ajplung.00222.2010
16. Revercomb L, Hanmandlu A, Wareing N, Akkanti B, Karmouty-Quintana H. Mechanisms of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Frontiers in Molecular Biosciences* 2021;7:624093. doi:10.3389/fmolb.2020.624093
17. Fujita M. Angiotensin type 1a receptor signaling-dependent induction of vascular endothelial growth factor in stroma is relevant to tumor-associated angiogenesis and tumor growth. *Carcinogenesis* 2004;26(2):271-9. doi:10.1093/carcin/bgh324
18. Bernardi S, Michelli A, Zuolo G, Candido R, Fabris B. Update on RAAS modulation for the treatment of diabetic cardiovascular disease. *Journal of Diabetes Research* 2016;2016:1-17. doi:10.1155/2016/8917578
19. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8(4):21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
20. 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. *Hypertension Research* 2020;43(10):1028-46. doi:10.1038/s41440-020-0515-0
21. Nejat R, Sadr AS, Freitas BT, Crabtree J, Pegan SD, Tripp RA, et al. Losartan promotes cell survival following SARS-CoV-2 infection in vitro. *bioRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.27.424507v1.full>. doi:10.1101/2020.12.27.424507
22. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi L, Salgado MV, Vetulli H, Aquieri A, et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open randomized clinical trial - A preliminary report. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.04.20167205v2>. doi:10.1101/2020.08.04.20167205
23. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation Research* 2020;126:1456-474. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
24. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020;181(5):1016-35.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
25. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys 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;181(4):905-13.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004
26. Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock* 2016;46(3):239-48. doi:10.1097/SHK.0000000000000633
27. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Molecular Medicine* 2010;2(7):247-57. doi:10.1002/emmm.201000080
28. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020;5(7):825-30. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
29. Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension: A meta-analysis. *Hypertension* Published online 2020;76(2):13-4. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572
30. Hagiwara S, Iwasaka H, Matumoto S, Hidaka S, Noguchi T. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the inflammatory response in vivo and in vitro models*. *Critical Care Medicine* 2009;37(2):626-33. doi:10.1097/CCM.0b013e3181958d91
31. Polikandriotis JA, Rupnow HL, Elms SC, Clempus RE, Campbell DJ, Sutliff RL, et al. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2006;34(3):314-9. doi:10.1165/rcmb.2005-0320OC
32. Fedson DS. Treating the host response to emerging virus diseases: Lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola. *Annals of Translational Medicine* 2016;4(21):421. doi:10.21037/atm.2016.11.03
33. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;99:47-56. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.029
34. Abraham HMA, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Safety* 2015;38(1):33-54. doi:10.1007/s40264-014-0239-7
35. Soto M, Bang SI, McCombs J, Rodgers KE. Renin-angiotensin system-modifying therapies are associated with improved pulmonary health. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2017;3(1). doi:10.1186/s40842-017-0044-1
36. Rodriguez-Perez AI, Sucunza D, Pedrosa MA, Garrido-Gil P, Kulisevsky J, Lanciego JL, et al. Angiotensin type 1 receptor antagonists protect against alpha-synuclein-induced neuroinflammation and dopaminergic neuron death. *Neurotherapeutics* 2018;15(4):1063-81. doi:10.1007/s13311-018-0646-z
37. Elkahlon AG, Saavedra JM. Candesartan could ameliorate the COVID-19 cytokine storm. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2020;131:110653. doi:10.1016/j.biopha.2020.110653



ANALYSIS



38. Choe SH, Choi EY, Hyeon JY, Keum BR, Choi IS, Kim SJ. Telmisartan, an angiotensin II receptor blocker, attenuates *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide and interleukin-1 β in murine macrophages. *International Immunopharmacology* 2019;75:105750. doi:10.1016/j.intimp.2019.105750
39. Sun X, Luan Q, Qiu S. Valsartan prevents glycerol-induced acute kidney injury in male albino rats by downregulating TLR4 and NF- κ B expression. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018;119:565-71. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.07.149
40. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *American Journal of Hypertension* 2015;28(3):289-99. doi:10.1093/ajh/hpu197
41. Costa G, Garabito M, Jiménez-Altayó F, Onetti Y, Sabate M, Vila E, et al. Sex differences in angiotensin II responses contribute to a differential regulation of cox-mediated vascular dysfunction during aging. *Experimental Gerontology* 2016;85:71-80. doi:10.1016/j.exger.2016.09.020
42. Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, Barroso LC, Queiroz-Junior CM, Costa VV, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory actions of the angiotensin type1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis. *Peptides* 2013;46:53-63. doi:10.1016/j.peptides.2013.05.012
43. Collado A, Marques P, Escudero P, Rius C, Domingo E, Martínez-Hervas S, et al. Functional role of endothelial CXCL16/ CXCR6-platelet-leucocyte axis in angiotensin II-associated metabolic disorders. *Cardiovascular Research* 2018;114(13):1764-75. doi:10.1093/cvr/cvy135
44. Regan DP, Coy JW, Chahal KK, Chow L, Kurihara JN, Guth AM, et al. The angiotensin receptor blocker losartan suppresses growth of pulmonary metastases via AT1R-independent inhibition of CCR2 signaling and monocyte recruitment. *The Journal of Immunology* 2019;202(10):3087-102. doi:10.4049/jimmunol.1800619
45. Hwang OK, Park JK, Lee EJ, Lee EM, Kim AY, Jeong KS. Therapeutic effect of losartan, an angiotensin II type 1 receptor antagonist, on CCl4-induced skeletal muscle injury. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17(2):227. doi:10.3390/ijms17020227
46. Gannon WD, Anderson MR, Podolanczuk AJ, Kawut SM, Michos ED, Cottin V, et al. Angiotensin receptor blockers and subclinical interstitial lung disease: The MESA study. *Annals of the American Thoracic Society* 2019;16(11):1451-3. doi:10.1513/AnnalsATS.201903-198RL
47. Kint J, Dickhout A, Kutter J, Maier HJ, Britton P, Koumans J, et al. Infectious bronchitis coronavirus inhibits STAT1 signaling and requires accessory proteins for resistance to type I interferon activity. *Journal of Virology* 2015;89(23):12047-57. doi:10.1128/jvi.01057-15
48. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging Microbes and Infections* 2020;9(1):761-70. doi:10.1080/22221751.2020.1747363
49. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020;181(5):1036-45.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
50. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020;202(1):83-90. doi:10.1164/rccm.202003-0821OC
51. Violi F, Pastori D, Pignatelli P, Cangemi R. SARS-CoV-2 and myocardial injury: A role for Nox2? *Internal and Emergency Medicine* 2020;15(5):755-8. doi:10.1007/s11739-020-02348-6
52. Abouhashem AS, Singh K, Azzazy HME, Sen CK. Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? *Antioxidants and Redox Signaling* 2020;33(2):59-65. doi:10.1089/ars.2020.8111
53. Piantadosi CA, Withers CM, Bartz RR, MacGarvey NC, Fu P, Sweeney TE, et al. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. *Journal of Biological Chemistry* 2011;286(18):16374-85. doi:10.1074/jbc.M110.207738