

PERAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) DALAM INFEKSI COVID-19 DI GINJAL



PERAN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) DALAM INFEKSI COVID-19 DI GINJAL

Mohammad Rudiansyah, Enita Rakhmawati
Kurniaatmaja, Nanik Tri Wulandari,
Aqsha Tiara Viazelda

1. PENGANTAR

Coronavirus disease-19 (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome* (SARS) -*coronavirus* (CoV) -2 adalah penyakit baru yang sangat menular dan mengancam jiwa. Penyakit ini muncul sebagai sindrom pernafasan akut dengan pneumonia interstitial dan alveolar, serta dapat mempengaruhi banyak organ seperti ginjal, darah, saluran pencernaan, jantung, dan sistem saraf.¹⁻³ Kasus pertama muncul di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, pada Desember 2019 kemudian menyebar dengan cepat ke seluruh dunia dan telah dinyatakan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO).⁴

SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang mempunyai 4 komponen utama yaitu membran, *envelope*, nukleokapsid dan protein *spike*. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) berikatan dengan protein *spike* dan memfasilitasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel inang.⁵ Penggunaan *Angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEI) dan *Angiotensin II receptor blockers* (ARB) sebagai terapi hipertensi akan meningkatkan ekspresi ACE2 dan dianggap meningkatkan risiko infeksi SARS-CoV-2.^{6,7} Data penelitian sebelumnya menunjukkan kontradiksi di mana penggunaan ACEI/ARB memiliki efek proteksi terhadap cedera serta inflamasi di paru pada wabah SARS tahun 2003.⁸ Artikel ini akan membahas mengenai peran ACE2 dalam infeksi SARS-CoV-2 dan kemungkinan target terapi COVID-19 di ginjal.

2. COVID-19 DAN PENYAKIT GINJAL

Sebuah studi menunjukkan bahwa 34% dari 59 pasien dengan COVID-19 memiliki albuminuria masif pada hari pertama rawat inap, dan 63% diantaranya mendapatkan proteinuria selama perawatan di rumah sakit. Peningkatan urea nitrogen dalam darah ditemukan pada 27% keseluruhan dan dua pertiga pasien meninggal. Pemeriksaan CT scan pada ginjal menunjukkan penurunan densitas dengan tanda edema dan inflamasi.⁹

Pasien dengan COVID-19 memiliki beberapa gangguan organ secara bersamaan termasuk saluran pernapasan, hati, ginjal dan saluran pencernaan yang serupa dengan SARS pada tahun 2003. Salah satu penyebab paling mungkin adalah tingginya prevalensi keterlibatan ginjal pada beberapa pasien yang memiliki riwayat penyakit ginjal kronis. Penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba menyebabkan GaGA yang sangat terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Kasus GaGA sangat penting dipertimbangkan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan peningkatan kreatinin serum.¹⁰

3. PATOGENESIS CEDERA GINJAL PADA COVID-19

Mekanisme gangguan ginjal pada COVID-19 masih belum jelas. Hipotesis yang berkembang diantaranya melalui sepsis dengan sindrom badai sitokin atau kerusakan seluler langsung yang disebabkan oleh virus. Enzim pengonversi angiotensin dan *dipeptidyl peptidase* yang diekspresikan sel tubular ginjal diidentifikasi sebagai lokasi pengikatan untuk SARS-CoV dan MERS-CoV. RNA virus telah ditemukan di jaringan ginjal dan urin pada kedua infeksi. Penelitian di laboratorium Zhong di Guangzhou berhasil mengisolasi SARS-CoV-2 dari sampel urin pasien yang menunjukkan COVID-19 menyebabkan kerusakan pada ginjal.⁴

Patogenesis penyakit ginjal pada pasien dengan COVID-19 bersifat multifaktorial. Pertama, novel coronavirus dapat menyebabkan efek sitopatik pada sel ginjal. Fragmen *Polymerase chain reaction* (PCR) mendukung pernyataan bahwa coronavirus ditemukan dalam darah dan urin pada pasien dengan virus SARS 2003 dan juga pada pasien dengan COVID-19.⁴ *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) digunakan oleh virus sebagai reseptor untuk masuk ke dalam sel inang, yang mirip dengan SARS-CoV seperti yang dilaporkan pada tahun 2003. Virus dapat menginfeksi organ ginjal yang memiliki beberapa reseptor ACE2.¹¹ Reseptor ini bertanggung jawab atas invasi virus. Reseptor ini

dapat ditemukan pada tubulus proksimal, arteriol aferen dan lengkung Henle. SARS-CoV-2 dapat menyebabkan efek sitopatik pada sel ginjal. Adanya fragmen virus dalam darah dan urin pasien COVID-19 pada PCR mendukung pernyataan ini.⁴ Urin pasien COVID-19 mungkin mengandung asam nukleat virus, hal ini menunjukkan bahwa nekrosis tubular akut dapat terjadi akibat invasi SARS-CoV-2 ke tubulus ginjal.¹²⁻¹⁴

Data sekuensing RNA jaringan manusia menunjukkan bahwa ekspresi ACE2 pada saluran kemih (ginjal) hampir 100 kali lipat lebih tinggi daripada di saluran pernapasan (paru-paru). Coronavirus memasuki sel-sel ginjal melalui jalur yang terikat pada ACE2 dan dapat menyebabkan beberapa penyakit ginjal. Histopatologi ginjal dari pasien dengan SARS menunjukkan aspek glomerulus normal dan tidak ada tanda-tanda endapan padat elektron. Temuan ini tidak mendukung glomerulopati yang dimediasi imun aktif. Belum ada data mengenai histopatologi ginjal pada pasien dengan COVID-19. COVID-19 dapat menyebabkan hipoksia di seluruh tubuh termasuk organ ginjal. Hipoksia dapat menyebabkan beberapa gangguan karena peningkatan viskositas darah dan mekanisme hipoksia diinduksi pensinyalan yang bergantung pada faktor transkripsi serta trombosis. Kondisi ini akan membuat fungsi ginjal menjadi lebih buruk.¹⁵ Hipotesis berikutnya adalah mekanisme deposit efektor imunologi spesifik yang diinduksi virus atau kompleks imun antigen virus yang dapat memperburuk ginjal. Mekanisme lain yang mungkin adalah sitokin yang diinduksi oleh virus atau mediator dapat berdampak tidak langsung pada jaringan ginjal, seperti hipoksia, syok, dan rhabdomyolysis.¹⁰

Respon inflamasi pada COVID-19 berperan penting untuk banyak organ. Pasien COVID-19 memiliki kadar mediator inflamasi seperti *interleukin-1* (IL-1), IL-6, *tumor necrosing factor- α* (TNF- α) dan *interferon- α* (IFN- α) yang lebih tinggi. Sindrom badai sitokin diduga sebagai kemungkinan penyebab gangguan ginjal akut pada beberapa pasien yang sakit kritis.¹⁶

Hiperkoagulabilitas dan trombosis merupakan salah satu mekanisme penting dalam COVID-19. Peningkatan D-dimer, perpanjangan waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT) dan rasio normalisasi internasional (INR) didapatkan pada beberapa kasus pasien COVID-19.¹⁷ Kondisi ini dapat menyebabkan koagulopati intravaskular diseminata (DIC) dan pada akhirnya membuat blokade vaskularisasi ke ginjal dan membuat beberapa cedera.

Peningkatan serum kreatinin kinase ringan hingga sedang didapatkan pada beberapa pasien dengan virus H1N1 2009. Temuan yang mirip, terdapat 138 pasien dengan COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif, menunjukkan kecenderungan peningkatan kadar kreatinin kinase dan gangguan ginjal.¹⁰ Belum ada laporan mengenai terjadinya penyakit ginjal kronis akibat COVID-19.

4. PERAN ACE2 DI GINJAL PADA COVID-19

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) adalah enzim dalam RAAS yang diekspresikan pada permukaan sel sel epitel alveolar tipe 2 di paru-paru, serta pada sel di banyak jaringan lain seperti sel epitel di esofagus bagian atas, enterosit pada ileum dan kolon (usus), sel epitel pada empedu, sel otot jantung, sel tubulus proximal di ginjal dan sel urotelial pada kandung kemih.¹⁸ Enzim ACE2 diketahui bertindak sebagai reseptor SARS-CoV-2 untuk masuk ke sel inang. Afinitas SARS-CoV-2 terhadap ACE2 10-20 kali lebih tinggi dibandingkan SARS-CoV, yang menjelaskan transmisibilitasnya yang lebih tinggi. Protein yang tereksitasi (*spike* protein) diikat oleh ACE2 dengan bantuan *Transmembran Serine Protease 2* (TMPRSS2), sehingga memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel, membuat replikasi virus dan terjadi transmisi antar sel.^{19,20}

ACE2 adalah komponen kontraregulasi dari RAAS dan berbagi sekitar 60% homologi dengan ACE. ACE2 mengubah angiotensin II (Ang II) menjadi Ang- (1-7), yang bekerja pada reseptor Mas, diekspresikan pada berbagai garis keturunan sel dalam banyak jaringan yang relevan dengan penyakit kardiovaskular (termasuk sel epitel alveolar tipe 2), untuk sedikit lebih menurunkan tekanan darah melalui vasodilatasi dan dengan mengeksitasi ekskresi natrium dan air di ginjal, juga untuk melemahkan peradangan melalui produksi oksida nitrat.²¹ Efek ini secara langsung berlawanan dengan sinyal ACE-Ang II, di mana ACE mengubah Ang I menjadi Ang II, yang bekerja pada reseptor angiodiesel tipe 1 (AT1R) untuk meningkatkan tekanan darah dengan menginduksi vasokonstriksi, meningkatkan reabsorpsi ginjal natrium dan air, dan meningkatkan stres oksidatif untuk meningkatkan peradangan dan fibrosis. Komponen dari kedua jalur RAAS diekspresikan bersama di sebagian besar jaringan dan sistem organ pada manusia dan bertindak dalam cara parakrin dan otokrin; dengan demikian, keseimbangan antara jalur-jalur ini menentukan apakah cedera jaringan akan terjadi sebagai respons terhadap stimulus, terutama di jantung dan ginjal.^{22,23}

ACE2 juga menunjukkan efek menguntungkan pada penelitian eksperimental penyakit ginjal noninfeksi, terutama nefropati diabetik, diduga berkaitan dengan inaktivasi angiotensin II dan pembentukan angiotensin-1-7. Defisiensi ACE2 pada tikus memicu kerusakan ginjal dan diberikan terapi ACE2 rekombinan.²⁴ SARS-CoV-2 dapat mengenai ginjal dan berkurangnya ekspresi ACE2 diduga dapat memperberat penyakit ginjal yang sudah ada. Rasionalisasi penggunaan terapi ACE2 pada COVID-19 berdasarkan temuan adanya efek penurunan risiko cedera paru akut yang diperantarai Angiotensin II dengan memblokir AT1R. Hal ini diduga dapat memberikan efek menguntungkan pada organ lain termasuk ginjal dan jantung.^{25,26}

5. POTENSI PERAN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) DALAM TERAPI COVID-19

Penyebaran SARS-CoV-2 yang sangat cepat membuat klinisi mempertimbangkan kembali manfaat dan risiko pemberian terapi penghambat RAAS pada pasien dengan COVID-19. ACE2 diidentifikasi sebagai reseptor virus SARS-CoV-2 untuk masuk ke sel inang kurang dari dua bulan sejak kasus COVID-19 pertama dilaporkan. Berdasarkan interaksi antara SARS-CoV-2 dan ACE2, banyak postulat yang berkembang menyatakan terapi penghambat RAAS meningkatkan ekspresi ACE2 dan merupakan mekanisme penting yang menghubungkan infeksi SARS-CoV-2 dan severitas COVID-19. Penggunaan penghambat RAAS di sisi lain, mungkin berperan dalam terapi COVID-19 melalui jalur ACE2-Ang- (1-7).²⁷ Riset mengenai fisiologi ACE2 berkembang menjadi dua jalur yang berbeda yaitu ACE2 sebagai reseptor, regulasi ekspresi ACE2 sebagai entri SARS-CoV-2 ke dalam sel dan peran ACE2 dalam mengaktifkan Ang-(1-7) dan kontribusinya dalam proteksi hemodinamik, gangguan kardiovaskular, fungsi paru dan ginjal pada pasien COVID-19.²⁸ Publikasi mengenai Ace2 masih terus berkembang dan uji klinis mengenai telah dimulai walaupun sampai dengan saat ini belum ada studi terapi berbasis-ACE2 yang terbukti dapat menurunkan transmisi SARS-CoV-2 dan progresivitas COVID-19. Studi lanjutan mengenai peran ekspresi ACE2 dalam severitas infeksi maupun potensi terapi masih diperlukan.²⁸

6. SIMPULAN

COVID-2019 dapat berdampak pada banyak organ termasuk sistem ginjal. Patogenesis gangguan ginjal pada COVID-19 masih banyak yang belum dipahami dengan baik. Invasi langsung, peran reseptor ACE2, terjadinya koagulopati dan sistem kekebalan tubuh memainkan peran penting pada mekanisme gangguan ginjal. Peningkatan ekspresi reseptor ACE2 dapat memfasilitasi infeksi COVID-19 namun di sisi lain mempunyai efek proteksi terhadap hemodinamik, kardiovaskular, paru dan ginjal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mendapatkan mekanisme, manajemen, dan pencegahan COVID-19 yang lebih baik, terutama pada penyakit ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sahin AR. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian J Med Investig.* 2020.
2. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol.* 2020;(July):1-7.
3. Sun J, He WT, Wang L, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020:1-13.
4. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, et al. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int.* 2020:1-5.
5. J.T. O, Serrano ML, Pujol FH, et al. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: an in silico analysis. *EXCLI J.* 2020;19:410-7.
6. Patel AB and Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA.* 2020;323(18):1769-70.
7. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9.
8. Edmonston DL, South AM, Sparks MA, et al. Coronavirus disease 2019 and hypertension: the role of angiotensin-converting enzyme 2 and the renin-angiotensin system. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;2020:1-8.
9. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *medRxiv.* 2020:2020.02.08.20021212.
10. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.00>
11. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738-742. doi:10.1016/S2213-2600(20)30229-0
12. Qian J-Y, Wang B, Liu B-C. Acute Kidney Injury in the 2019 Novel Coronavirus Disease. *Kidney Dis.* 2020:1-6. doi:10.1159/00050908631.

13. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. medRxiv. 2020;2. doi:10.1101/2020.03.04.2003112032.
14. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertens* 2020
15. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, et al. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med.* 2020;7(July):1-13. doi:10.3389/fmed.2020.00423
16. Raza A, Estepa A, Chan V, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill COVID-19 Patients With a Focus on the Role of Renal Replacement Therapy: A Review of What We Know So Far. *Cureus.* 2020;12(6). doi:10.7759/cureus.8429
17. Battle D, Soler MJ, Sparks MA et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.*2020;31(7):1380-1383.
18. Jang F, Yang J, Zhang Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2014. 11, 413–426.
19. European Society of Cardiology. Hypertension and COVID-19. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. Accessed 2020, June 16th
20. Lu J and Sun PD. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2 carboxypeptidase activity. Preprint. bioRxiv. 2020;07.01.182659.
21. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med.* 2006;84:814–820
22. Jia, H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock.* Europe PMC. 2016;10.1097
23. Tignanelli CJ, Ingraham NE, Sparks MA, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):e30
24. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 :a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci.* 2020;134:543-545
25. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:783-792.
26. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21:234.
27. Sparks MA, South A, Welling P, et al. Sound science before quick judgement regarding RAS blockade in COVID-19. *Clin J Am soc Nephrol.*2020;15:714-6.
28. Bhalla V, Blish CA, South AM. A historical perspective on ACE2 in the COVID-19 era. *J Hum Hypertens.* 2020 .