

# Pengaruh Polimorfisme I/D Gen Angiotensin Converting Enzyme

*by* Muhammad Irsan Saleh

---

**Submission date:** 11-May-2023 06:15PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 2090315414

**File name:** ARTIKEL\_Pengaruh\_Polimorfisme\_ID\_Gen\_Angiotensin\_Convertin.pdf (575.74K)

**Word count:** 4494

**Character count:** 25922

# Pengaruh Polimorfisme I/D Gen *Angiotensin Converting Enzyme* dan Kadar Angiotensin II terhadap *Coronary Slow Flow Phenomenon* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

## *The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Angiotensin II Levels in Coronary Slow Flow Phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang*

Arlis Karlina<sup>1</sup>, Taufik Indrajaya<sup>1</sup>, Ali Ghanie<sup>1</sup>, Erwin Sukandi<sup>1</sup>, Ferry Usnizar<sup>1</sup>, Syamsu Indra<sup>1</sup>, Rukiah Chodilawati<sup>1</sup>, Imran Saleh<sup>1</sup>, Mgs Irsan Saleh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

<sup>2</sup>Peneliti Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

### Koresponden

Arlis Karlina, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang. Email: arliskarlina@gmail.com.

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Adanya polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE) diduga berperan terhadap penyakit kardiovaskular, termasuk *coronary slow flow phenomenon* (CSFP). Polimorfisme gen ACE juga merupakan faktor penting dalam peningkatan kadar angiotensin II. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh polimorfisme insersi/delesi (I/D) 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan kadar angiotensin II terhadap CSFP di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode.** Studi kasus kontrol dimulai dari Juli 2019 sampai Juli 2020 di RSMH Palembang dengan masing-masing 32 subjek pada kelompok kasus (pasien CSFP) dan kontrol (non-CSF). Penelitian ini menggunakan sepasang primer dan satu kali PCR untuk deteksi polimorfisme I/D gen ACE. Analisis genetik dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji korelasi Spearman.

**Hasil.** Dari 32 subjek kelompok CSFP, didapatkan distribusi genotip II pada 17 subjek (53,1%), genotip ID pada 14 subjek (43,8%), dan genotip DD pada 1 subjek (3,1%). Sementara dari 32 subjek kelompok non-CSF, didapatkan distribusi genotip II pada 11 subjek (34,4%), genotip ID pada 13 subjek (42,2%), dan genotip DD pada 9 subjek (14,1%). Nilai median kadar angiotensin II pada kelompok CSFP 58 pg/mL dan pada kelompok Non-CSF 32,8 pg/mL. Hasil analisis menunjukkan terdapat pengaruh kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP ( $p=0,001$ ). Analisis lebih lanjut menunjukkan adanya korelasi kadar angiotensin II dengan polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ace ( $p=0,030$ ,  $r=0,82$ ).

**Simpulan.** Terdapat korelasi antara polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan kadar angiotensin II terhadap kejadian *coronary slow flow phenomenon* di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Kata Kunci:** Angiotensin II, CSFP, polimorfisme gen ACE

### ABSTRACT

**Introduction.** The presence of ACE gene polymorphism is expected to have a role in cardiovascular diseases, including coronary slow flow phenomenon (CSFP). Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism also plays an essential role in increasing angiotensin II levels. Therefore, this study aimed to analyze the effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and angiotensin II levels in the coronary slow flow phenomenon in Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

**Methods.** This case-control study was started from July 2019 to July 2020 at RSMH Palembang with 32 subjects for each case (CSFP patients) and the control group (non-CSF patients). This study used a pair of primers and one-timed PCR to detect ACE gene polymorphism. Genotype analysis was carried out in the Biotechnology Laboratory Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya. Statistical analysis was performed using the Spearman correlation test.

**Results.** There were 17 subjects with II genotypes (53.1%), 14 subjects with ID genotypes (43.8%), and 1 subject with DD genotypes (3.1%) in the CSFP group. While in the non-CSFP group, there were 11 subjects with II genotypes (34.4%), 13 subjects with ID genotypes (42.2%), and 9 subjects with DD genotypes (12%). The median value of angiotensin II levels in CSFP and Non-CSF group was 58 pg/mL and 32.8 pg/mL, respectively. The results of the analysis showed that there was an effect

of angiotensin II levels on the incidence of CSFP ( $p=0.001$ ). Further analysis showed that there was a correlation between angiotensin II levels and the I/D 287 bp Alu repetitive sequence polymorphism in the intron 16 ACE gene ( $p=0.030$ ,  $r=0.822$ ). **Conclusions.** There was a correlation between I/D 287 bp Alu repetitive sequence polymorphism in the intron 16 ACE gene and angiotensin II levels in the coronary slow flow phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

**Keywords:** ACE gene polymorphism, Angiotensin I, CSFP

## PENDAHULUAN

Fenomena aliran lambat darah koroner selanjutnya disebut *coronary slow flow phenomenon* (CSFP) pertama kali dilaporkan oleh Tambe, dkk.<sup>1</sup> pada tahun 1972. Ghanie, dkk.<sup>2</sup> mulai lebih intensif mengamati fenomena ini sejak tahun 2003 di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang. Ghanie, dkk.<sup>2</sup> mengambil batasan CSFP dengan menggunakan kriteria waktu pengosongan kontras (klirens) pada arteri *left anterior descending* (LAD). Ia mengkategorikan CSFP apabila waktu masuknya kontras mulai dari muara arteri LAD sampai menghilangnya kontras di cabang distal (ditandai *whale tail*) lebih dari 45 frame ( $> 3$  detik).<sup>2</sup>

Etiologi utama dari CSFP adalah disfungsi endotel arteri koronaria. Endotel itu sendiri berperan penting dalam regulasi tekanan vaskular, aktivitas trombosit, dan proliferasi otot polos vaskular.<sup>3</sup> Selain itu, sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS) juga memiliki peranan penting pada kejadian CSFP serta dalam patogenesis aterosklerosis. Sistem *renin-angiotensin-aldosterone* adalah pengatur tekanan darah yang kompleks, *remodeling* kardiovaskular, dan tonus pembuluh darah. Sistem ini terdiri dari beberapa protein utama, yaitu angiotensinogen, *angiotensin converting enzyme* (ACE), angiotensin II (ATII), dan reseptornya.<sup>4</sup>

Kadar ACE yang bervariasi antarindividu, salah satunya disebabkan oleh polimorfisme gen ACE yang telah diperhitungkan sebagai faktor penting dalam peningkatan kadar angiotensin II. Polimorfisme gen ACE pertama kali dilaporkan oleh Rigat, dkk.<sup>5</sup> dalam penelitian tentang peran kontrol genetik gen ACE terhadap kadar ACE plasma. Polimorfisme gen ACE diuraikan dengan polimorfisme I/D dari 287 bp Alu *repetitive sequence* pada intron 16 menjadi tiga genotip, yaitu homozigot DD, homozigot II, serta heterozigot ID. Analisis genotipe ACE menunjukkan bahwa pasien dengan genotipe II memiliki kadar ACE dan angiotensin II normal, pasien dengan delesi pada kedua alel (DD) memiliki kadar ACE dan angiotensin II yang lebih tinggi, sedangkan pasien dengan delesi pada 1 alel (ID) memiliki kadar ACE dan angiotensin II di antara keduanya.<sup>5-8</sup>

Angiotensin II adalah peptida yang memiliki efek vasokonstriksi yang dimediasi melalui reseptor

angiotensin II tipe 1 (AT1R) yang menyebabkan pembuluh darah menyempit. Angiotensin II memainkan peran penting dalam berbagai jalur komponen yang terlibat dalam aterosklerosis dengan merangsang berbagai faktor pertumbuhan, serta menginisiasikan hipertrofi dan hiperplasia otot polos pembuluh darah. Angiotensin II mengoksidasi partikel kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) sehingga menginisiasi penyerapannya ke dalam endotelium. Hal ini juga menyebabkan disfungsi endotel sehingga pembuluh darah secara angiografi terlihat menyempit dan disebut sebagai CSFP.<sup>5</sup>

Penelitian Tanriverdi, dkk.<sup>7</sup> menyatakan terdapat hubungan antara ketebalan tunika intima media arteri karotis dengan polimorfisme gen ACE. Adanya alel D pada polimorfisme gen ACE menjadi faktor risiko utama menebalnya tunika intima media arteri. Pasien dengan CSFP memiliki ketebalan tunika intima media arteri karotis yang lebih tinggi dibandingkan pasien non-CSFP. Hal ini dapat dijelaskan bahwa gen ACE berperan pada penebalan arteri karotis melalui penentuan genetik aktivitas ACE vaskular. Genotip DD terkait dengan aktivitas ACE endotel yang lebih tinggi dapat memengaruhi ketebalan dinding karotis dengan peningkatan produksi angiotensin II dan degradasi bradikinin, yang mengakibatkan proliferasi neointimal, deposisi matriks ekstraselular, dan hipertonisitas vaskular.<sup>7,9</sup>

Penelitian Tsukada, dkk.<sup>8</sup> menyatakan bahwa pasien yang membawa alel D pada polimorfisme gen ACE-nya, memiliki kadar *peptida natriuretic* atrial plasma yang lebih rendah. Hal ini menyebabkan aktivitas inhibisi sekresi renin berkurang, aktivitas reabsorpsi natrium di tubulus kontortus distal meningkat, serta aktivitas dilatasi pada arteriol *afferent* yang menurun dibandingkan dengan pasien yang membawa alel I. Dengan meningkatnya sekresi renin, produksi angiotensin II juga ikut meningkat dibandingkan dengan pasien yang tidak membawa alel D pada polimorfisme gen ACE nya. Rendahnya kadar *peptida natriuretic* atrial plasma menyebabkan peningkatan risiko CSFP.<sup>8</sup> Penelitian lainnya oleh Yalcin, dkk.<sup>6</sup> menyatakan bahwa pasien dengan alel D pada polimorfisme gen ACE nya berisiko untuk CSFP. Sedangkan, Ghanie, dkk.<sup>2</sup> melaporkan bahwa alel I meningkatkan risiko kejadian CSFP sebanyak 5,7 kali dibandingkan dengan alel D. Perbedaan hasil ini

dicurigai disebabkan oleh ras dan etnik yang bervariasi pada masing-masing individu. Hasil ini menjadi menarik, mengingat pada populasi di Sumatera Selatan, Indonesia, polimorfisme gen ACE yang menjadi faktor risiko CSFP adalah alel I, bukan D. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mendukung penelitian sebelumnya dalam membuktikan adanya pengaruh polimorfisme I/D 287 bp alu repetitive sequence pada intron 16 gen ACE terhadap kejadian CSFP. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengukur kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP.

11

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *case control* untuk mengetahui pengaruh polimorfisme I/D 287 bp alu repetitive sequence pada intron 16 gen ACE dan angiotensin II terhadap kejadian CSFP pada pasien yang dilakukan angiografi koroner di RSMH Palembang selama Juli 2019 sampai Juni 2020.

Subjek pada penelitian ini adalah pasien dengan atau tanpa *coronary slow flow phenomenon* yang menjalani angiografi koroner via arteri femoralis di ruang kateterisasi RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi meliputi, usia >18 tahun serta bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Subjek dikategorikan CSFP apabila waktu masuknya kontras mulai dari muara arteri LAD sampai menghilangnya kontras di cabang distal (ditandai *whale tail*) lebih dari 45 frame (> 3 detik) sesuai definisi Ghani, dkk.<sup>2</sup> Kriteria eksklusi adalah subjek dengan kondisi gagal jantung (fraksi ejeksi <50%), penyakit katup jantung, dan penderita autoimun. Lesi stenosis lokal pada salah satu atau lebih cabang arteri koroner. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dengan uji korelasi Spearman menggunakan program SPSS 22.0 for windows.

Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Moh. Hoesin dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

3

## HASIL

Dalam kurun waktu Juli 2019 – Juni 2020, sebanyak 64 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berhasil dikumpulkan, terbagi menjadi kelompok kasus dan kontrol. Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1.

Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan nilai angiotensin II pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p=0,046$ ). Sedangkan, pengaruh antara polimorfisme gen ACE genotif (II/ID) dan genotif (DD), serta pengaruh alel pada kejadian CSFP ditampilkan pada

Tabel 3.

8 Nilai *cut off point* kadar angiotensin II pada kelompok *coronary slow flow phenomenon* dan kelompok *non-coronary slow flow* dianalisis dengan menggunakan *ROC curve*. Didapatkan nilai *cut off point* kadar angiotensin II >4,687, yang artinya bahwa pasien yang menjalani angiografi dan mempunyai nilai kadar angiotensin II >4,687 dapat diprediksi akan mengalami CSFP (Gambar 1). Pada analisis pengaruh antara kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP, didapatkan adanya pengaruh kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP ( $p=0,001$ ) (Tabel 4).

Kemudian, dilakukan analisis korelasi kadar angiotensin II terhadap polimorfisme I/D 287 bp alu repetitive sequence pada intron 16 gen ace (Tabel 5). Hasil analisis menunjukkan adanya korelasi kadar angiotensin II dengan polimorfisme I/D 287 bp alu repetitive sequence pada intron 16 gen ace ( $p=0,030$ ,  $r=0,822$ ).

## DISKUSI

Pada penelitian ini usia subjek penelitian pada kelompok CSFP terbanyak adalah 30-50 tahun (50%). Hasil serupa juga ditunjukkan oleh penelitian Ghanie, dkk.<sup>2</sup> pada tahun 2017 tentang efek polimorfisme gen ACE pada *coronary slow flow phenomenon* di Sumatera Selatan. Pada penelitiannya didapatkan rerata usia pada kelompok CSFP adalah 53 (simpang baku [SB] 12) tahun dan pada kelompok non-CSF 54 (SB 11) tahun.<sup>2</sup>

Berdasarkan jenis kelamin didapatkan lebih banyak laki-laki pada kelompok CSFP yaitu 20 orang (62,5%). Hawkins, dkk.<sup>10</sup> menyatakan bahwa laki-laki merupakan prediktor independen terkuat pada kejadian CSFP. Prevalensi pada laki-laki lebih tinggi karena faktor gaya hidup dan tidak adanya faktor hormon protektif estrogen.<sup>10</sup>

Prevalensi obesitas pada kelompok CSFP pada penelitian ini didapatkan sama dengan jumlah tidak obesitas. Ghanie, dkk.<sup>10</sup> pada penelitiannya melaporkan bahwa kelompok CSFP memiliki nilai rerata indeks massa tubuh (IMT) 31 (SB 8) kg/m<sup>2</sup>. Hawkins, dkk.<sup>10</sup> juga melaporkan IMT yang lebih tinggi merupakan prediktor independen terjadinya CSFP. Obesitas dapat meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular karena merupakan faktor risiko aterosklerosis. Adiposa yang berlebihan dapat menyebabkan perluasan aterosklerosis koroner yang berhubungan dengan derajat keparahan obesitas.<sup>10</sup>

Prevalensi merokok pada kelompok CSFP di penelitian ini cukup rendah dan tidak didapatkan hubungan antara merokok dengan kejadian CSFP. Penelitian Ghanie, dkk.<sup>2</sup> tahun 2017 tentang efek polimorfisme gen ACE terhadap kejadian CSFP di Sumatera Selatan juga menunjukkan hasil

Tabel 1. Karakteristik umum sampel

Karakteristik	Kelompok kasus, n (%)	Kelompok kontrol, n (%)
Usia		
<30 tahun	1 (3,1)	0 (0,0)
30-50 tahun	16 (50,0)	8 (25,0)
51-70 tahun	15 (46,9)	23 (71,9)
>70 tahun	0 (0,0)	1 (3,1)
Jenis kelamin		
Laki-laki	20 (62,5)	18 (56,3)
Perempuan	12 (37,5)	14 (43,8)
Pendidikan		
SD	5 (15,6)	3 (9,4)
SMP	5 (15,6)	2 (6,3)
SMA	15 (46,9)	19 (59,4)
D3	0 (0,0)	3 (9,4)
S1	7 (21,9)	5 (15,6)
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	8 (25)	5 (15,6)
Tani	29 (6,3)	2 (6,3)
Buruh	3 (9,4)	2 (6,3)
Swasta	13 (40,6)	17 (53,1)
Pegawai negeri sipil	4 (12,5)	6 (18,8)
TNI/Polri	2 (6,3)	0 (0,0)
Indeks massa tubuh		
<25 kg/m <sup>2</sup>	16 (50)	22 (68,7)
≥25 kg/m <sup>2</sup>	16 (50)	10 (31,3)
Merokok		
Dislipidemia	13 (40,6)	18 (56,3)
Hipertensi	18 (56,2)	18 (56,2)
Diabetes melitus	7 (21,4)	7 (21,4)
Mengonsumsi ACEI/ARB	9 (28,1)	9 (28,1)
Mengonsumsi OHO	3 (9,4)	2 (6,3)
Mengonsumsi aspirin	12 (37,5)	18 (56,3)
Mengonsumsi statin	6 (18,8)	5 (15,6)
Mengonsumsi B bloker	1 (3,1)	3 (9,4)
Mengonsumsi klopidoogrel	5 (15,6)	8 (25)

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin receptor blocker; OHO = obat hipoglikemik oral

Tabel 2. Perbedaan kadar angiotensin II pada kelompok coronary slow flow phenomenon (CSFP) dan kelompok non-coronary slow flow (non-CSF)

Variabel	CSFP	Non-CSF	Nilai p
	Median (rentang)	Median (rentang)	
Kadar angiotensin II	58 (5,156-152,05)	32,82 (0,51-205,56)	0,046*

\*Uji Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

yang sama yaitu hanya 9 orang (29,6%) pada kelompok CSFP yang merokok, serta tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara merokok dengan kejadian CSFP.

Prevalensi dislipidemia pada penelitian ini didapatkan sedikit lebih rendah pada kelompok CSFP dan dari analisis statistik tidak didapatkan hubungan antara dislipidemia dengan kejadian CSFP. Perbedaan pengaruh dislipidemia dengan kejadian CSFP pada berbagai penelitian mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya faktor genetik, pola diet, ras, dan riwayat pengobatan.<sup>11</sup>

Pada kelompok CSFP, prevalensi subjek dengan hipertensi cukup tinggi (Tabel 1). Hipertensi menyebabkan terjadinya perubahan struktural pada pembuluh darah yang mengalami peningkatan resistensi. Mekanisme hipertensi menyebabkan aterosklerosis diawali oleh adanya disfungsi endotel. Lapisan endotel pembuluh darah merupakan pertahanan utama terhadap hipertensi. Adanya stres fisik laminer siklik pada hipertensi, terutama peningkatan tekanan nadi yang terjadi pada hipertensi sistolik terisolasi akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Selain cedera yang diinduksi tekanan langsung pada keadaan peningkatan tekanan darah kronis, mekanisme lain melalui peningkatan stres oksidatif juga memicu terjadinya disfungsi endotel.<sup>12-15</sup>

Prevalensi diabetes melitus kelompok CSFP sama dengan kelompok non-CSF (Tabel 1). Diabetes melitus mempunyai komplikasi pada sistem kardiovaskular, perubahan pada mikrovaskular dan makrovaskular berupa penebalan membran basalis karena adanya pengendapan bahan-bahan mukopolisakarida. Perubahan morfologi sel endotel ini diikuti dengan perubahan fungsi dan penebalan tunika intima disertai akumulasi sel darah putih, sel-sel otot pembuluh darah dan fibroblast, serta endapan matriks. Komplikasi menahun dari diabetes melitus menyebabkan aterosklerosis *diffuse* diduga ikut berperan dalam kejadian CSFP.<sup>16</sup>

Prevalensi konsumsi obat-obatan pada kelompok CSFP yang tertinggi adalah aspirin dan ACEI/ARB (Tabel 1). Hal yang sama dilaporkan oleh Cetin, dkk.<sup>17</sup>, bahwa konsumsi ACEI/ARB dan aspirin cukup tinggi pada kelompok CSFP. Adanya riwayat konsumsi obat-obatan ini dapat memberikan bias sehingga memengaruhi hasil penelitian. Namun pada penelitian ini, didapatkan bahwa pasien yang mengonsumsi ACEI/ARB pada kedua kelompok memiliki jumlah yang sama, sehingga tidak ada perbedaan bermakna pada karakteristik pasien. Hal ini diharapkan dapat memperkecil adanya bias pada hasil penelitian.

Tingginya kadar angiotensin II pada kelompok CSFP dalam penelitian ini kemungkinan tidak berhubungan dengan aktivitas maupun kadar gen ACE plasma. Sebuah

1

Tabel 3. Analisis genetik polimorfisme gen ACE II/ID dan DD terhadap kejadian *coronary slow flow phenomenon* (CSFP)

Analisis genetik	Kelompok		Total, n (%)	Nilai p	OR (IK 95%)
	CSFP, n (%)	Non-CSFP, n (%)			
Genotif					
II/ID	31 (96,9)	24 (75,0)	55 (85,9)	0,031	10,333 (1,208-88,363)
DD	1 (3,1)	8 (25,0)	9 (14,1)		
Frekuensi Alel					
I	48 (75,0)	35 (54,7)	83 (64,8)	0,26	2,486 (1,174-5,262)
D	16 (25,0)	29 (45,3)	45 (35,2)		
Distribusi Genotif					
II	17 (53,1)	11 (34,4)	28 (34,4)	0,034	
ID	14 (13,8)	13 (40,6)	27 (42,2)		
DD	1 (3,1)	8 (25,0)	9 (14,1)		

\*uji Chi Square

Tabel 4. Pengaruh kadar angiotensin II terhadap kejadian *coronary slow flow phenomenon* (CSFP)

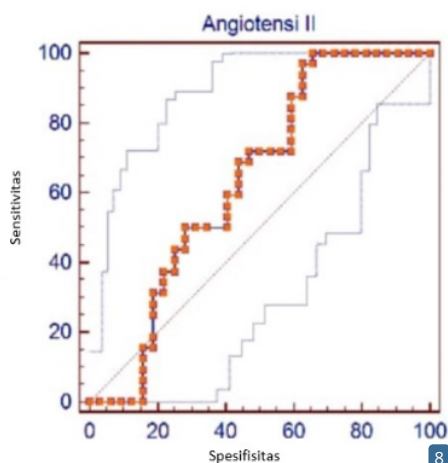
Kadar angiotensin II	Kelompok		Total, n (%)	Nilai P
	CSFP, n (%)	Non-CSFP, n (%)		
>4,687	32 (100,0)	21 (65,6)	53 (82,8)	0,001
<4,687	0 (0)	11 (34,4)	11 (17,2)	

\*uji Chi Square

Tabel 5. Korelasi kadar angiotensin II terhadap polimorfisme I/D 287 bp alu repetitive sequence pada intron 16 gen ACE

Kadar angiotensin II	Polimorfisme		Nilai p	r
	II/ID, n (%)	DD, n (%)		
>4,687	49 (92,5)	4 (7,5)	0,03	0,822
<4,687	6 (54,5)	5 (45,5)		

r = 0,822 (korelasi sangat kuat)

Gambar 1. Kurva ROC kadar angiotensin II pada kelompok *coronary slow flow phenomenon* (CSFP) dan kelompok *non-coronary slow flow* (non-CSFP)

studi melaporkan adanya pembentukan angiotensin II di muskulus papilaris jantung kucing dan menunjukkan bahwa tidak semua respons vasokonstriksi yang diinduksi oleh angiotensin I di pembuluh darah dapat dihambat oleh ACE-I, namun seluruh respons vasokonstriksi itu dihambat oleh antagonis reseptor angiotensinogen. Hal ini menunjukkan bahwa pembuluh darah mengubah sejumlah angiotensin I menjadi angiotensin II melalui jalur yang tidak berhubungan dengan ACE. Beberapa tahun kemudian studi lain menemukan enzim pembentuk angiotensin II di arteri mesenterika anjing yang sensitif terhadap *chymostatin* dan tidak sensitif terhadap ACE-I. Studi lainnya menunjukkan bahwa sekitar 80% angiotensin II di jantung terbentuk melalui *serine protease* yang belum diketahui jenisnya, hanya sekitar 11% angiotensin II yang terbentuk melalui ACE. Kemudian protease serin jantung ini dimurnikan dan diklasifikasikan menjadi *chymase* jantung manusia.<sup>18</sup> Berdasarkan data, kerentanan enzim-enzim ini terhadap *protease inhibitor*, enzim yang dapat memproduksi angiotensin II dibagi menjadi tiga kategori. Kategori pertama merupakan enzim yang berespons

sebagian pada *metalloidopeptidyl carboxydase*, yaitu ACE. Kategori kedua meliputi *aprotinin-sensitive serine protease*, seperti *kallikrein*, *trypsin*, tonin, dan *cathepsin G*. Kategori ketiga meliputi kelompok *chymostatin-sensitive serine protease*, *chymase* manusia dan akhirnya ini diketahui sebagai enzim pembentuk angiotensin II di pembuluh darah melalui jalur non-ACE.<sup>19-23</sup>

Keberadaan genotip I/ID secara signifikan meningkatkan risiko CSFP hingga 10,33 kali (Tabel 3). Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Ghanie, dkk.<sup>2</sup> pada penelitiannya yang dilakukan di Sumatra Selatan, Indonesia, yang menerangkan bahwa polimorfisma I/D gen ACE memiliki peran penting dalam peningkatan risiko kejadian CSFP. Polimorfisme genotip II meningkatkan risiko CSFP sebesar 6,9 kali dibandingkan dengan kelompok individu yang memiliki polimorfisme genotip ID/DD. Keberadaan alel I meningkatkan risiko CSFP 5,7 kali lebih tinggi dibandingkan alel D. Penelitian Ghanie, dkk.<sup>2</sup> menyimpulkan bahwa genotip II merupakan faktor risiko perkembangan CSFP pada populasi di Sumatra Selatan, Indonesia. Penelitian pendahulu yang dilakukan oleh Indrajaya<sup>24</sup> juga melaporkan hasil yang mendukung temuan penelitian ini. Indrajaya<sup>24</sup> memaparkan bahwa walaupun tidak ditemukan korelasi yang signifikan secara statistik antara polimorfisme gen ACE dan perkembangan penyakit stroke iskemik, ia mengamati bahwa frekuensi alel I lebih banyak ditemukan, baik pada kelompok kasus yaitu pasien penderita stroke iskemik dengan hipertensi atau riwayat hipertensi maupun kelompok kontrol. Pada studi tersebut dijelaskan bahwa terdapat pola kontrol genetik yang berbeda pada ACE dibandingkan penelitian pada ras kaukasia sebelumnya mengenai pengaruh polimorfisme gen ACE terhadap kejadian CVD (dalam penelitian Indrajaya adalah stroke iskemik).<sup>24</sup>

Hasil analisis pada Tabel 4 menunjukkan peranan penting angiotensin II dalam patogenesis CSFP. Angiotensin II diketahui dapat berperan pada perkembangan aterosklerosis, diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan hipertrofi sel endotel vaskular. Telah disebutkan sebelumnya bahwa angiotensin II juga dapat mengoksidasi partikel kolesterol LDL sehingga menginisiasi penyerapannya ke dalam endothelium yang juga menyebabkan disfungsi endotel berupa pembuluh darah yang terlihat menyempit secara angiografi (CSFP).<sup>5</sup>

Hasil analisis pada Tabel 5 menunjukkan adanya korelasi yang kuat antara kadar angiotensin II dengan polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE, walaupun polimorfisme yang ditemukan dominan alel I. Sebagaimana telah diketahui, bahwa alel I mempunyai aktivitas ACE dan produksi angiotensin II

lebih rendah dibanding dengan alel D, namun demikian kadar angiotensin II pada penelitian ini meningkat. Untuk penelitian kadar angiotensin II ini, kemungkinan bisa dipikirkan bahwa ada jalur lain yang bertanggung jawab pada terjadinya CSFP, yaitu jalur non-ACE yang memegang peranan kadar angiotensin II meningkat sehingga terjadi CSFP, sebagaimana telah disebutkan sebelumnya.

Penelitian ini memberikan bukti baru bahwa terjadinya CSFP sangat tergantung dari ras dan populasi. Selain itu, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menghubungkan kadar angiotensin II dengan polimorfisme gen ACE yang didominasi dengan alel I. Walaupun demikian, penelitian ini memiliki keterbatasan berupa sebaran sampel yang tidak homogen baik dari faktor umur, jenis kelamin, dan komorbid yang dialami.

## SIMPULAN

Terdapat korelasi antara polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP di RSUD Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E, Cleveland O. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972;84(1):66-71.
2. Ghanie A, Indrajaya T, Ali Z, Partan RU, Saleh MI. Molecular diagnostic marker, "ace polymorphism gen" inpatient of slow coronary flow syndrome in Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *Acta Med*. 2017;2(2):1-7.
3. Dogan A, Oylumlu M, Kilit C, Ozgeyik M. ST elevation myocardial infarction caused by coronary slow flow: Case report and brief review of the literature. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016;2:52-5.
4. Wang X, Geng LL, Nie SP. Coronary slow flow phenomenon: a local or systemic disease? *Med Hypotheses*. 2010;75:334-7.
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. AN insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-6.
6. Yalcin A, Kalay N, Caglayan A, Caglayan A, Ibrahim O, Duran M, et al. The relationship between slow coronary flow and angiotensin Converting Enzym and AT1R1. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(1):40-5.
7. Tanriverdi H, Evrengul H, Mergen H. Early sign of atherosclerosis in slow coronary slow flow and relationship with angiotensin converting enzyme I/D polymorphism. *Heart Vessels*. 2007;22:1-8.
8. Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsuoka H. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. *Jpn Heart J*. 1997;38:799-810.
9. Sekuri C, Cam FS, Ercan E, Tengiz I, Sagcan A, Eser E, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphism and premature coronary heart disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2005;6(1):38-42.
10. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow--prevalence and clinical correlations. *Circ J*. 2012;76(4):936-42.
11. PERKI. Panduan tatalaksana dislipidemia 2017 [Internet]. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2017 [accessed 28<sup>th</sup> April 2019]. Available from: [jki.or.id](http://jki.or.id)
12. Elamgary AA, Abdelhalim AA, Arafa ME, Baghdady YM. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221918.

13. Sanghvi S, Mathur R, Baroopal A, Kumar A. Clinical, demographic, risk factor and angiographic profile of coronary slow flow phenomenon: A single centre experience. *Indian Heart J.* 2018;70:s290-4.
14. Mukhopadhyay S, Kumar M, Yusuf J, Gupta VK, Tyagi S. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: An observational study. *Indian Heart J.* 2018;70(3):405-9.
15. Ghaffari S, Tajlil A, Aslanabadi N, Separkam A, Sohrabi B, Saeidi G, et al. Clinical and laboratory predictors of coronary slow flow in coronary angiography. *Perfusion* 2017;32(1):13-9.
16. PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PERKENI; 2015. hal.1-93.
17. Dai S, Ding M, Liang N, Li Z, Li D, Guan L, et al. Associations of ACE I/D polymorphism with the levels of ACE, kallikrein, angiotensin II, and interleukin-6 in STEMI patients. *Sci Rep.* 2019;9:19719.
18. Becari C, Oliveira EB, Salgado MCO. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44:914-9.
19. Santos CF, Paula CA, Salgado MC, Oliveira EB. Kinetic characterization and inhibition of the rat MAB elastase-2, an angiotensin I-converting serine protease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:42-7.
20. McDonald JE, Padmanabhan N, Petrie MC, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Vasoconstrictor effect of the angiotensin-converting enzyme-resistant, chymase-specific substrate [Pro(11)(D)-Ala(12)] angiotensin I in human dorsal hand veins: In vivo demonstration of non-ACE production of angiotensin II in humans. *Circulation.* 2001;104:1805-8.
21. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, Ferry G, Lallemand F, Bessou JP, et al. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation.* 2001;104: 750-2.
22. Santos CF, Caprio MA, Oliveira EB, Salgado MC, Schippers DN, Munzenmaier DH, et al. Functional role, cellular source, and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:775-83.
23. Becari C, Sivieri DO Jr, Santos CF, Moyses MK, Oliveira EB, Salgado MC. Role of elastase-2 as an angiotensin II-forming enzyme in rat carotid artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:498-504.
24. Indrajaya T. Analisis polimorfisme gen ACE, aktivitas ACE dan kadar aldosterone serum penderita stroke non hemoragik dengan riwayat hipertensi pada populasi di Palembang. *Acta Medica.* 2011;43(3):152-7.



# Pengaruh Polimorfisme I/D Gen Angiotensin Converting Enzyme

## ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.sciencegate.app">www.sciencegate.app</a> Internet Source	3%
2	Shafiee, S.M.. "Angiotensin converting enzyme DD genotype not associated with increased risk of coronary artery disease in the Iranian population", Pathophysiology, 201006 Publication	3%
3	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	2%
4	<a href="http://text-id.123dok.com">text-id.123dok.com</a> Internet Source	2%
5	<a href="http://academic-accelerator.com">academic-accelerator.com</a> Internet Source	1%
6	Submitted to Universitas Indonesia Student Paper	1%
7	<a href="http://repository.ub.ac.id">repository.ub.ac.id</a> Internet Source	1%

8	<a href="http://oamjms.eu">oamjms.eu</a> Internet Source	1 %
9	<a href="http://scholarhub.ui.ac.id">scholarhub.ui.ac.id</a> Internet Source	1 %
10	<a href="http://www.medicinaudayana.org">www.medicinaudayana.org</a> Internet Source	1 %
11	Eka Febri Zulissetiana, Elsafani Faddiasya, Nursiah Nasution, Irfannuddin Irfannuddin, Sadakata Sinulingga. "Peningkatan Kadar Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c) pada Remaja", Jurnal Kedokteran dan Kesehatan : Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2020 Publication	1 %
12	<a href="http://eprints.ukh.ac.id">eprints.ukh.ac.id</a> Internet Source	1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On