



Tinjauan Pustaka

Peran Angiotensin 1-7 pada Penyakit Ginjal Kronik

Dinda Putri Sofiani¹, Harnavi Harun²

¹ Program Studi Penyakit Dalam Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

² Divisi Ginjal Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit ginjal kronik (PGK) ditandai penurunan progresif fungsi ginjal. Pada patogenesisnya, sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) berperan sentral. Angiotensin-(1–7) [Ang(1–7)], metabolit angiotensin II yang berikatan dengan reseptor Mas, memiliki efek vasodilatasi, anti-inflamasi, dan anti-fibrosis yang berpotensi protektif.

Objektif: Mengevaluasi bukti preklinik dan klinik terkait peran Ang(1–7) terhadap tekanan darah, inflamasi/fibrosis, dan luaran ginjal pada PGK.

Metode: Tinjauan naratif atas studi 2010–2025 yang ditelusuri di PubMed/Scopus dengan kata kunci “chronic kidney disease”, “angiotensin-(1–7)”, “Mas receptor”. Inklusi: model hewan atau uji klinik yang melaporkan tekanan darah, albuminuria, eGFR, atau penanda inflamasi/fibrosis. Ekstraksi berfokus pada arah efek dan keselamatan.

Hasil: Studi preklinik konsisten menunjukkan penurunan tekanan darah, hambatan aktivasi TGF- β /SMAD dan NF- κ B, serta penurunan kolagen interstisial. Pada manusia, uji awal bersampel kecil melaporkan penurunan albuminuria dan tekanan darah, perbaikan biomarker inflamasi, serta perlambatan penurunan eGFR pada sebagian kohort; profil keamanan umumnya baik. Namun, heterogenitas populasi, variasi dosis/route (peptida vs analog), dan durasi intervensi yang singkat membatasi kepastian efek kausal.

Kesimpulan: Ang (1–7) menjanjikan sebagai adjuvan penatalaksanaan PGK melalui modulasi RAAS non-klasik dengan efek anti-inflamasi dan anti-fibrotik. Meski sinyal manfaat awal ada, bukti klinik masih terbatas. Uji acak terkontrol berskala besar dengan penetapan dosis, durasi, dan luaran keras (penurunan eGFR jangka panjang, dialisis, kematian) diperlukan sebelum implementasi rutin.

Kata Kunci: angiotensin 1-7, penyakit ginjal kronik, renin angiotensin aldosteron system

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is characterized by a progressive decline in renal function. In its pathogenesis, the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) plays a central role. Angiotensin-(1–7) [Ang(1–7)], a metabolite of angiotensin II that binds the Mas receptor, exerts vasodilatory, anti-inflammatory, and anti-fibrotic effects with protective potential.

Objective: To evaluate preclinical and clinical evidence on the effects of Ang(1–7) on blood pressure, inflammation/fibrosis, and renal outcomes in CKD.

Methods: Narrative review of studies published 2010–2025 identified via PubMed and Scopus using the keywords “chronic kidney disease,” “angiotensin-(1–7),” and “Mas receptor.” Inclusion criteria: animal models or clinical trials reporting blood pressure, albuminuria, estimated glomerular filtration rate (eGFR), or inflammatory/fibrotic markers. Data extraction focused on direction of effect and safety.

Results: Preclinical studies consistently demonstrate blood-pressure reduction, inhibition of TGF- β /SMAD and NF- κ B signaling, and decreased interstitial collagen. Early, small human trials report reductions in albuminuria and blood pressure, improvements in inflammatory biomarkers, and attenuation of eGFR decline in some cohorts; safety profiles are generally favorable. However, population heterogeneity, variability in dose/route (peptide vs. analogs), and short intervention durations limit causal inference.

Conclusion: Ang(1–7) is a promising adjunct in CKD management via nonclassical RAAS modulation with anti-inflammatory and anti-fibrotic effects. Despite encouraging signals, clinical evidence remains limited. Large randomized controlled trials with standardized dosing, adequate duration, and hard outcomes (long-term eGFR decline, dialysis, mortality) are required before routine implementation.

Keywords: angiotensin-(1–7); chronic kidney disease; renin–angiotensin–aldosterone system.

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) memiliki peran sentral dalam patofisiologi penyakit ginjal kronik (PGK). Efek merugikan dari overaktivasi RAAS dimediasi melalui berbagai jalur, yaitu angiotensin II memicu hipertensi glomerular, kerusakan podosit, dan fibrosis tubulointerstitial, sementara aldosteron menginduksi inflamasi dan stres oksidatif.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Angiotensin 1-7 merupakan metabolit dari angiotensin II telah terbukti memiliki efek renoprotektif yang signifikan pada penyakit ginjal kronik (PGK) melalui berbagai penelitian eksperimental dan klinis.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281268762026

E-mail: harnaviharun@med.unand.ac.id

ARTICLE INFORMATION

Received: February 20th, 2024

Revised: June 16th, 2025

Available online: September 29th, 2025

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah kondisi patologis multifaktorial yang mengakibatkan deteriorasi progresif fungsi renal. Penyakit ini merupakan gangguan klinis yang ditandai dengan disfungsi ginjal yang ireversibel, sehingga mengharuskan intervensi *renal replacement therapy* jangka panjang, baik melalui prosedur dialisis maupun transplantasi renal. Berdasarkan *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2024), PGK didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang persisten minimal selama tiga bulan dan berdampak pada kesehatan. Klasifikasi PGK menggunakan sistem CGA yang terdiri dari tiga komponen: Cause (etiologi), kategori *Glomerular filtration rate* (GFR) yang terbagi dalam G1-G5, serta kategori Albuminuria yang terstratifikasi dalam A1-A3.¹

Penyakit ginjal kronis menjadi salah satu penyakit kronis tidak menular yang paling umum di dunia. *World Health Organization* (WHO) memproyeksikan PGK menjadi penyakit kronis ke-5 yang paling umum pada tahun 2040.² Pada tahun 2040, PGK juga diperkirakan menjadi penyebab utama kematian kelima secara global, yang termasuk salah satu proyeksi peningkatan terbesar penyebab utama kematian. Pada tahun 2017, PGK mengakibatkan 1,2 juta kematian dan merupakan penyebab kematian ke-12 di seluruh dunia. Kematian global akibat PGK pada semua usia meningkat 41,5% antara tahun 1990 dan 2017. Berdasarkan data analisis dari 100 studi melibatkan total 6.908.440 pasien, melaporkan prevalensi global sebesar 13,4% untuk PGK stadium 1–5. Prevalensi PGK lebih tinggi pada laki-laki (9,6%) daripada pada perempuan (8,6%). Di Asia jumlah orang dengan PGK diperkirakan mencapai 434,3 juta orang dewasa.^{3,4}

Prevalensi PGK di Indonesia berdasarkan penelitian dari Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) sebesar 12,5%. Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, sekitar 60% penderita gagal ginjal harus menjalani dialisis. Provinsi Sumatera Barat tercatat sebagai provinsi kelima dengan pasien PGK terbanyak dengan prevalensi 2.690 orang pada tahun 2017, meningkat menjadi 4.076 orang pada tahun 2018. Kejadian tertinggi PGK di Sumatera Barat adalah pada kelompok umur 45-54 tahun sebanyak 0,6%. Perbandingan PGK berdasarkan jenis kelamin pria dan wanita adalah tiga berbanding dua.^{5,6}

Penyakit ginjal kronis memiliki banyak etiologi, tetapi penyebab yang paling umum adalah hipertensi dan diabetes melitus. Data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2020, prevalensi penyakit dasar dari PGK yang menjalani dialisis terbanyak adalah hipertensi diikuti oleh nefropati diabetikum dan glomerulopati. Hipertensi berhubungan erat dengan patologi ginjal pada PGK. Hasil dari aktivasi berlebihan *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) adalah peningkatan angiotensin II, yang bekerja pada sirkulasi sistemik dan terutama pada ginjal. Keadaan tersebut menyebabkan tekanan darah tinggi dan menstimulasi efek proinflamasi dan profibrotik pada ginjal. Oleh karena itu, aktivasi RAAS merupakan kontributor penting dalam perkembangan PGK.^{7,8}

Penemuan RAAS berperan dalam penatalaksanaan PGK. Studi oleh Laffer et al. menyatakan bahwa uji klinis menunjukkan perlambatan perkembangan PGK dengan pemberian *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor* dan *Angiotensin II- Angiotensin 1 receptor (AT1R) inhibitor*. Meskipun sekarang menjadi terapi standar, namun hanya memperlambat perjalanan penyakit tetapi tidak sepenuhnya

menghentikan perkembangan penyakit. Penurunan GFR pada nefropati diabetikum sebesar 11% per tahun dengan pemberian kaptopril dibandingkan plasebo sebesar 17% per tahun, sedangkan untuk losartan adalah 4,4 dibandingkan plasebo sebesar 5,2 mL/menit per tahun.⁹

Renin angiotensin aldosterone system merupakan sistem yang dibentuk oleh peptida, enzim, dan reseptor, yang bertanggung jawab atas regulasi kardiovaskular, ginjal, dan adrenal, yang secara tidak langsung mengendalikan keseimbangan cairan dan elektrolit dan berpartisipasi secara aktif dalam regulasi tonus vasomotor dan proliferasi sel. Saat ini, RAAS dianggap sebagai sistem yang dibentuk oleh dua sumbu yang berlawanan, yaitu sumbu klasik, yang dimulai oleh perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I, oleh aksi renin, dan yang kemudian diubah menjadi angiotensin II, oleh *ACE 1*; dan sumbu alternatif atau kontra-regulasi, melalui perubahan Angiotensin II dan produksi heptapeptida Angiotensin 1-7 akibat aksi enzim yang homolog dengan ACE yaitu ACE2.⁷

Penggunaan *ACE inhibitor* (ACEIs) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) dapat memperlambat perkembangan PGK. Namun, hanya terbatas pada stenosis arteri ginjal, dan insufisiensi ginjal. Oleh karena itu, perlunya menemukan target terapi baru untuk menghambat kerja RAAS dalam penatalaksanaan PGK. Studi oleh Shi et al menyatakan bahwa aksis ACE2-Angiotensin 1-7 -*Mas receptor* (ACE2/Ang(1-7)/Mas) merupakan komponen penting RAAS yang dapat melindungi ginjal dari kerusakan dengan menghambat angiotensin II dan mengurangi stress oksidatif pada tikus dengan beberapa model nefropati. Namun, efeknya masih perlu dievaluasi lebih lanjut.¹⁰

Hasil studi Shi et al menemukan bahwa aktivitas ACE2 dalam sirkulasi dan kadar ACE2 dalam urin keduanya meningkat pada pasien dengan PGK dan menunjukkan bahwa ACE2 dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi risiko kardiovaskular dan rasio ACE/ACE2 dapat mencerminkan tingkat aktivasi RAAS sampai batas tertentu. Angiotensin 1-7 merupakan degradasi Angiotensin II oleh ACE2, memiliki efek perlindungan dalam model eksperimental penyakit ginjal. Pemberian Angiotensin 1-7 memperbaiki glomerulosklerosis dengan melawan efek Angiotensin II dan mencegah fibrosis ginjal dengan mengatur pensinyalan *Transforming*

Growth Factor (TGF)-b1/Smad pada tikus dengan model obstruksi ureter unilateral.¹⁰

Heyman et al menyatakan bahwa pandemi *corona virus disease* 2019 (COVID-19) mengungkap ACE2 dengan produk utamanya angiotensin 1-7, dan reseptornya *Mas receptor* (MasR). Sumbu ini menangkal vasokonstriksi, peradangan, dan fibrosis, yang dihasilkan oleh ACE, Angiotensin II, dan AT1R. Penyakit COVID-19 ditandai dengan penipisan ACE2 dan Angiotensin 1-7. Penggantian ACE2 dan pemberian Angiotensin 1-7 merupakan pilihan terapi yang saat ini diuji dalam penanganan kasus penyakit COVID-19 yang berat. Berdasarkan manfaatnya, ACE2 dan Angiotensin 1-7 disarankan untuk memperlambat perkembangan PGK karena hipertensi dan diabetes.¹¹

Studi lain oleh Chen et al dan Touyz et al menyatakan bahwa Angiotensin 1-7 dapat menginduksi efek vasodilatasi, antiinflamasi, antifibrotik, antiangiogenik, dan antihipertensi dengan mengikat *Mas Receptor* yang berpasangan dengan protein G. Angiotensin 1-7 juga meningkatkan homeostasis glukosa dan lipid. Efek yang diberikan oleh Angiotensin 1-7 menjadi pertimbangan untuk terapi pada penyakit ginjal yang disebabkan oleh hipertensi dan diabetes.^{12,13}

Metode

Literature review ini disusun berdasarkan penelusuran artikel ilmiah melalui beberapa basis data elektronik seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci: "*Angiotensin 1-7*", "*chronic kidney disease*", "*renal fibrosis*", "*ACE2*", dan "*inflammation in CKD*". Artikel yang dikaji adalah publikasi dalam rentang waktu 2013 hingga 2024, ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris, dan mencakup data primer maupun tinjauan sistematis yang membahas pengaruh Angiotensin 1-7 pada pasien dengan penyakit ginjal kronik. Kriteria inklusi meliputi studi eksperimental pada hewan model PGK, penelitian pada manusia, serta studi *in vitro* yang relevan. Sementara itu, artikel berupa editorial, prosiding konferensi tanpa data lengkap, serta yang tidak sesuai dengan topik penelitian, dikeluarkan dari kajian. Literatur yang terkumpul dianalisis secara kualitatif dengan mengidentifikasi pola temuan berdasarkan mekanisme aksi Angiotensin 1-7, dampaknya terhadap fungsi ginjal, serta potensi penggunaannya sebagai terapi pada PGK.

Patofisiologi Renin Angiotensin Aldosteron System

Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS) adalah sistem yang terdiri dari protein dan peptida yang diatur secara ketat dalam mengatur tekanan darah dan homeostasis cairan. Selain efek RAAS dalam sirkulasi, beberapa jaringan mengandung enzim RAAS yang dapat menginduksi metabolisme angiotensin lokal dan sinyal sel terkait, tetapi hal ini masih kurang dipahami pada manusia. Kaskade RAAS dimulai dengan konversi angiotensinogen menjadi Angiotensin I oleh renin yang diproduksi di ginjal. *Angiotensin converting enzyme* mengubah Angiotensin I menjadi Angiotensin II, memicu sinyal seluler penting melalui AT1R (reseptor angiotensin II tipe 1), menginduksi vasokonstriksi, retensi air, dan retensi natrium. Meskipun sinyal-sinyal ini penting untuk menjaga fungsi ginjal, stimulasi berlebihan AT1R yang kronis menyebabkan konsekuensi patologis seperti stres oksidatif, hipertrofi, fibrosis, dan peradangan, yang semuanya menyebabkan penurunan fungsi ginjal.^{9,14}

Mekanisme Kerja Angiotensin 1-7

Angiotensin 1-7 merupakan salah satu angiotensin yang sudah terdeteksi dalam tubuh manusia, termasuk heptapeptida yang aktif secara biologis dari degradasi angiotensin II oleh ACE2. Reseptor yang digabungkan dengan protein G untuk Angiotensin 1-7 adalah reseptor Mas. Reseptor ini menyediakan dasar molekuler untuk tindakan fisiologis peptida ini. Meskipun sekarang ada banyak bukti bahwa Angiotensin 1-7 dapat memberikan peran protektif dalam model eksperimental penyakit ginjal, namun beberapa penelitian telah mengungkapkan hasil yang kontroversial. Oleh karena itu, peran Angiotensin 1-7 dalam perkembangan penyakit ginjal kronik memerlukan klarifikasi lebih lanjut, terutama peran terapeutiknya dalam berbagai jenis penyakit ginjal.¹⁵

Angiotensin 1-7 merupakan *counter-regulator* endogen Angiotensin II dengan menyebabkan antagonisme melalui masR (*mas receptor*) sehingga menurunkan tekanan darah, inflamasi, dan fibrosis. Selain itu, pensinyalan masR mengurangi ekspansi matriks ekstraseluler, fibrosis dan produksi molekul inflamasi dalam model eksperimental penyakit ginjal, termasuk penyakit ginjal diabetik. Sumbu Angiotensin 1-7-masR disebut sumbu RAAS alternatif dan sangat berbeda dari sumbu ACE-Angiotensin II-AT1R

klasik dalam hal enzim dan reseptor seluler yang terlibat. Meskipun kedua sumbu mengontrol fungsi seluler yang kompleks untuk menjaga kesehatan ginjal, ketidakseimbangan antara Angiotensin 1-7 dan Angiotensin II dapat mempercepat perkembangan penyakit kardiovaskular dan ginjal.^{9,14}

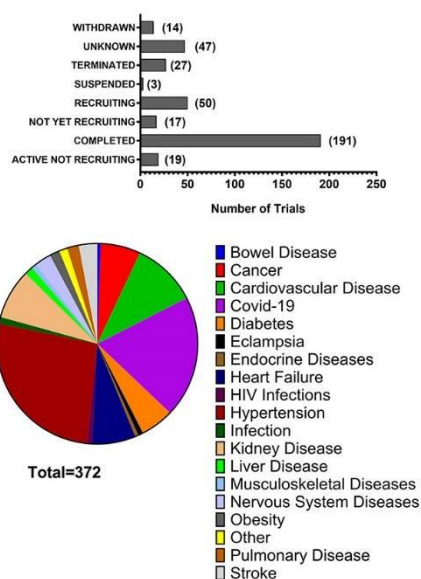
Angiotensin 1-7 mempunyai beberapa rute sintetik, antara lain Angiotensin I dapat langsung dikonversi menjadi Angiotensin 1-7 oleh neprilysin (NEP) dan prolylendopeptidase (PEP), atau dapat juga dihasilkan dari Angiotensin II oleh ACE2 atau prolil karboksipeptidase (PCP). Jalur tambahan yang kurang efisien juga dapat mengubah Angiotensin I menjadi Angiotensin 1-9 dan kemudian Angiotensin 1-7 melalui ACE2, ACE, atau NEP.^{9,14}

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) adalah monokarboksipeptidase. ACE2 mengubah Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7, yang mengikat Mas. ACE2 memiliki 40–42% homologi dengan ACE tetapi menunjukkan aktivitas biokimia yang berbeda. ACE dan ACE2 terlokalisasi bersama di perbatasan tubulus proksimal. Namun, terlokalisasi ke berbagai jenis sel berbeda di glomerulus. Di dalam glomerulus, ACE2 terdapat di sel epitel glomerulus dan sel mesangial glomerulus. ACE glomerulus terutama diekspresikan di sel endotel. Berbeda dengan aksi fibrogenik dan proliferasi dari *ACE/Angiotensin II/AT1 axis*, *ACE2/Angiotensin 1-7/Mas axis* memberikan aksi anti-fibrogenik dan anti-proliferasi.¹⁵

Studi oleh Bader et al, menyatakan bahwa kontribusi Angiotensin 1-7 terhadap patogenesis penyakit manusia masih dalam tahap awal, sebagian karena tidak adanya hasil uji klinis yang terkontrol dengan baik. Karakterisasi Angiotensin 1-7 dalam plasma dan urin manusia dapat berfungsi sebagai biomarker aktivitas heptapeptida yang berkurang pada penyakit jantung dan pembuluh darah. Korelasi negatif antara tekanan darah diastolik dan konsentrasi Angiotensin 1-7 plasma pada pasien hipertensi primer yang diberi obat kaptopril membuktikan peran vasodepresor heptapeptida tersebut. Selain itu, ekskresi urin Angiotensin 1-7 24 jam secara signifikan lebih rendah pada pasien hipertensi primer yang baru didiagnosis dan tidak diobati. Pengobatan dengan kombinasi *neprilysin-ACE inhibitor* yaitu omapatrilat mengendalikan tekanan darah pasien hipertensi yang sensitif terhadap

garam melalui mekanisme yang melibatkan peningkatan ekskresi Angiotensin 1-7 urin. Studi ini menyimpulkan bahwa penurunan regulasi intrinsik dari aksis kontra-regulasi RAAS merupakan penyebab patogenesis hipertensi primer. Literatur yang berkembang menunjukkan Angiotensin 1-7 plasma lebih tinggi dalam darah wanita normal dibandingkan dengan pria dan rasio Angiotensin 1-7/ kreatinin lebih rendah dan tekanan darah tinggi pada orang dewasa muda yang lahir prematur.¹⁶

Studi intervensional pada subjek manusia mengonfirmasi aksi vasodilator Angiotensin 1-7 dalam sirkulasi koroner, splanknik, dan ginjal. Di sisi lain, penerapan studi observasional tersebut ke terapi klinis masih sulit dipahami meskipun formulasi Angiotensin 1-7 oral baru dan agonis Mas sudah tersedia. Manfaat terapeutik dari aktivasi farmakologis sumbu ACE2/Angiotensin 1-7/Mas terdaftar dalam 372 uji klinis pada *ClinicalTrials.gov* dengan menggunakan istilah angiotensin 1-7. Pembagian dari data tersebut antara lain 191 uji klinis (52%) dicatat sebagai selesai, sementara 50 lainnya dikategorikan sebagai perekrutan. Dari jumlah total uji klinis yang terdaftar, 175 diklasifikasikan sebagai penanganan penyakit jantung, sirkulasi serebral, gagal jantung, dan hipertensi, sementara 50 lainnya diklasifikasikan sebagai penanganan penyakit ginjal dan Diabetes melitus tipe 2. Tujuh puluh tiga uji klinis lainnya menggambarkan efektivitas terapi dengan meningkatkan aktivitas aksis ACE2/Angiotensin 1-7/Mas dalam pengobatan infeksi SARS-CoV-2.¹⁶

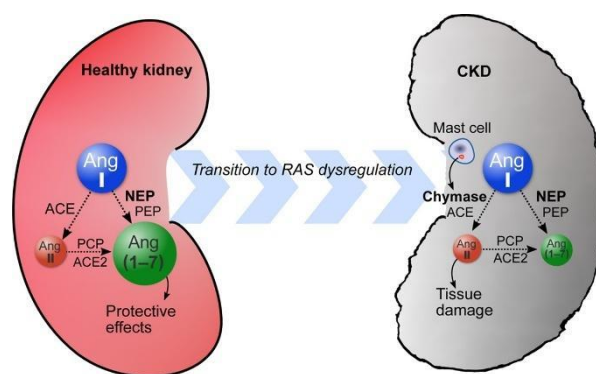


Gambar 1. Manfaat terapeutik uji klinis Angiotensin 1-7¹⁶

Berdasarkan uji klinis yang dilakukan didapatkan jumlah uji klinis tertinggi dari Angiotensin 1-7 pada hipertensi sebanyak 99, diikuti oleh COVID-19 sebanyak 73, penyakit kardiovaskular sebanyak 39, penyakit ginjal dengan jumlah 30, gagal jantung ditemukan 26, dan diabetes sejumlah 20.¹⁶

Peran Angiotensin 1-7 pada Penyakit Ginjal Kronik

Homeostasis ginjal sangat ditentukan oleh aktivitas terkoordinasi dari RAAS, termasuk sintesis seimbang dari peptida efektor utama yaitu Angiotensin II dan Angiotensin 1-7. Kondisi kelebihan produksi enzimatis Angiotensin II relatif terhadap Angiotensin 1-7 disebut disregulasi RAAS dan menyebabkan sinyal seluler, yang memicu hipertensi dan kerusakan organ, dan akhirnya gagal ginjal progresif. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) dan NEP menginduksi aksis alternatif, dan berpotensi memberi efek renoprotektif dengan meningkatkan produksi Angiotensin 1-7. Namun, kontribusi masing-masing terhadap keseimbangan RAAS dan aktivitasnya pada PGK belum dijelaskan. Berdasarkan studi oleh Kaltenecker et al, dilakukan biopsi ginjal pada 11 donor ginjal hidup yang sehat, dan 12 pasien dengan PGK. Analisis ekspresi enzim RAAS dilakukan melalui metode imunohistokimia. Pada jaringan ginjal normal, sintesis Angiotensin 1-7 yang dimediasi oleh NEP ditemukan lebih tinggi dibandingkan pembentukan Angiotensin II, yang menunjukkan dominasi jalur RAAS alternatif dengan sifat renoprotektif. Sebaliknya, pada ginjal penderita PGK, kadar Angiotensin II meningkat secara signifikan, yang sebagian besar dihasilkan melalui aktivitas enzim chymase yang disekresikan oleh sel mast.¹⁴



Gambar 2. Disregulasi RAAS pada PGK¹⁴

Angiotensin Converting Enzyme 2 yang mengubah Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7 bersifat protektif dan telah terbukti dalam beberapa penelitian di berbagai model kerusakan atau penyakit ginjal, termasuk nefrektomi subtotal, cedera ginjal iskemia/reperfusi, *unilateral ureteral obstruction* (UUO), didapatkan bahwa defisiensi ACE2 mempercepat cedera ginjal. Studi oleh Lv et al didapatkan bahwa ACE2 ginjal mengalami penurunan regulasi pada periode awal setelah nefrektomi. Penghambatan ACE2 dengan MLN-4760 pada tikus nefrektomi meningkatkan albuminuria melalui mekanisme yang bergantung pada reseptor AT1, yang tidak bergantung pada tekanan darah. Hal ini menunjukkan bahwa ACE2 dapat melemahkan respon tekanan yang diinduksi Angiotensin II dan menormalkan kadar Angiotensin II ginjal serta stres oksidatif.¹⁵

Peran Angiotensin 1-7 terhadap Cedera Ginjal akibat Iskemia-Reperfusi

Mekanisme patogenesis penyakit ginjal akut dan penyakit ginjal kronis masih bervariasi. Namun, sudah diketahui bahwa iskemia-reperfusi (I/R) memainkan peran utama dalam etiologi cedera ginjal akut, yang dapat berkontribusi menjadi PGK. Efek merugikan dari I/R antara lain peningkatan stres oksidatif, apoptosis tubulus, kerusakan sel ginjal interstisial, dan infiltrasi mediator inflamasi ke lokasi cedera. Bertambahnya usia dengan atau tanpa penyakit penyerta, termasuk penyakit kardiovaskular akan meningkatkan kerentanan terhadap iskemia ginjal. Namun, mekanisme pasti untuk iskemia sebagian besar tidak diketahui. Meskipun episode iskemia ginjal sulit diprediksi, intervensi pascaiskemik dapat melindungi terhadap efek I/R yang merugikan. Pemulihan dari I/R tidak hanya akan melindungi terhadap penyakit ginjal akut tetapi juga kronis. Penemuan ACE2, yang memetabolisme Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7, telah mengungkap jalur pensinyalan paralel untuk RAAS. Bukti yang sangat banyak menunjukkan bahwa Angiotensin 1-7 melalui *Mas receptor*, melindungi terhadap penyakit. Konsentrasi Angiotensin 1-7 enam kali lebih tinggi di ginjal daripada di plasma sehingga produksi peptida intrarenal dan perannya yang potensial dalam melindungi ginjal.¹⁷

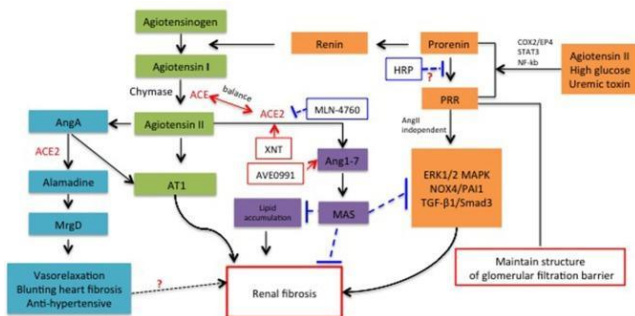
Angiotensin 1-7 berperan protektif pada ginjal yang mengalami iskemia. Salah satu keuntungan baru dari jalur Angiotensin 1-7 - MasR dibandingkan penghambat reseptor Angiotensin II

tipe 1 adalah bahwa Angiotensin 1-7 melalui reseptor Mas dapat meningkatkan faktor transkripsi NRF2 sebagai pengatur utama sinyal antioksidan endogen. Kaskade Angiotensin 1-7 - NRF2 mengurangi stres oksidatif ginjal pasca-I/R, peradangan, dan peningkatan miRNA untuk melindungi struktur dan fungsi ginjal, serta menghilangkan hipertensi.¹⁷

Angiotensin 1-7 sebagai Regulator Fibrosis Ginjal

Aktivitas ACE dan ACE2 memainkan peran penting untuk menyeimbangkan ekspresi angiotensin II dan angiotensin 1-7. Hubungan ACE/ACE2 terlibat dalam proses fibrosis ginjal. Penurunan ACE2 dapat mempercepat albuminuria, sementara albumin juga dapat mengganggu keseimbangan ACE/ACE2. Interaksi antara ACE dan ACE2 dapat mengatur pembentukan dan metabolisme peptida efektor Angiotensin, yaitu regulator yang menentukan keseimbangan, yang memerlukan studi lebih lanjut. Selain itu, masih belum jelas efek perlindungan ACE2 disebabkan oleh pengurangan Angiotensin II, pembentukan Angiotensin 1-7 atau peningkatan rasio Angiotensin 1-7 terhadap Angiotensin II. Selain itu, TGF- β 1 merupakan mediator utama dalam proses fibrosis ginjal. Interaksi antara TGF- β dan ACE2-Angiotensin 1-7 - Mas telah diamati, didapatkan TGF- β 1 menurunkan konversi ACE2 dan Mas serta Angiotensin 1-7 dari Angiotensin II.¹⁵

Mekanisme yang mendasari peran Angiotensin 1-7 dalam fibrosis ginjal perlu diklarifikasi lebih lanjut sebelum peran terapeutik ditentukan. Beberapa penelitian telah mengeksplorasi mekanisme molekuler renoproteksi yang diinduksi oleh Angiotensin 1-7. Alzayadneh et al, menemukan bahwa Angiotensin 1-7 dapat menghambat aktivasi MAP kinase ERK1/2 yang diinduksi oleh *advanced glycation end products* (AGEs) pada tingkat yang sama seperti penghambat reseptor kinase TGF- β . Angiotensin 1-7 juga dapat menurunkan ekspresi kolagen IV, TGF- β 1, VEGF, NOX4, p47phox, PKC α , dan PKC β 1, serta fosforilasi Smad3. Paparan AGEs pada sel epitel ginjal NRK-52E selama 48 jam secara signifikan mengurangi kadar Angiotensin 1-7 intraseluler sekitar 50%. Pengobatan dengan Angiotensin 1-7 dapat memperbaiki kerusakan sel yang diinduksi AGE dan transisi miofibroblast.^{15,18}



Gambar 3. Peran RAAS pada Fibrosis Renal¹⁵

Angiotensin 1-7 melawan pertumbuhan sel yang diinduksi angiotensin II, akumulasi matriks, dan fibrosis pada jaringan jantung. Namun, peran Angiotensin 1-7 dalam patogenesis fibrosis ginjal masih belum pasti. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Xu et al, penelitian eksperimental yang dilakukan pada tikus dengan penyakit ginjal kronik diberikan terapi Angiotensin 1-7 dengan tanpa kombinasi losartan. Pada kelompok tikus yang diobati, kreatinin serum, proteinuria, dan penanda glomerulosklerosis, seperti fibronectin dan penghambat aktivator plasminogen-1, membaik dibandingkan dengan tikus yang tidak diobati dan mengalami nefrektomi. Kadar Angiotensin 1-7 plasma meningkat pada semua kelompok pengobatan, dan kadar Angiotensin II plasma menurun pada kelompok yang diobati dengan Angiotensin 1-7 dan kelompok terapi kombinasi. Angiotensin 1-7 memperbaiki cedera ginjal pada tikus yang mengalami nefrektomi. Kombinasi pengobatan Angiotensin 1-7 bersama losartan memberikan efek yang lebih unggul dibandingkan dengan Angiotensin 1-7 saja dalam hal regresi glomerulosklerosis. Oleh karena itu, studi ini menyimpulkan bahwa terapi yang menggabungkan Angiotensin 1-7 dengan ARB dapat menghambat Angiotensin II, sehingga memiliki efek menguntungkan pada fibrosis ginjal dan angiogenesis glomerulus. Kombinasi Angiotensin 1-7 dengan losartan dapat menjadi strategi terapi potensial untuk menghentikan perkembangan glomerulosklerosis pada PGK.¹⁹

Peran Angiotensin 1-7 terhadap Nefropati Diabetik

Pada nefropati diabetik, Angiotensin 1-7 telah terbukti mampu memperbaiki nefropati yang disebabkan streptozotocin (STZ). Pada model tikus nefropati diabetikum yang disebabkan STZ, dosis besar Angiotensin 1-7 memperbaiki fungsi ginjal, mengurangi sklerosis glomerulus, stres oksidatif, dan proliferasi sel. Selain itu, efek Angiotensin 1-7

dosis besar saja dan dalam kombinasi dengan valsartan lebih unggul daripada valsartan saja, tetapi kombinasi tersebut tidak memiliki efek sinergis yang signifikan dibandingkan dengan Angiotensin 1-7 saja.²⁰ Namun, penelitian lain yang menggunakan dosis sedang Angiotensin 1-7 untuk mengobati nefropati diabetikum tidak menunjukkan efek menguntungkan dalam mengurangi kadar kreatinin serum. Penelitian terhadap tikus diabetes yang diinduksi STZ dengan injeksi vena Angiotensin 1-7 konstan selama 6 minggu, fungsi ginjal ditemukan lebih buruk daripada tikus diabetes.¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Antlanger et al , menemukan bahwa SGLT-2i memodulasi RAAS pada penyakit ginjal diabetes dengan peningkatan Angiotensin 1-7 yang bermanfaat untuk terapi renoprotektif. SGLT-2i telah dihipotesiskan menghasilkan modulasi RAAS dengan memengaruhi umpan balik tubuloglomerular dan mekanisme renoprotektif SGLT-2i didorong oleh hemodinamik intrarenal yang berubah mirip dengan ACEi. Penambahan ACEi ke blokade SGLT-2 menghasilkan peningkatan Angiotensin 1-7 yang jelas. Pemberian SGLT-2i sebagai tambahan pada blokade RAAS yang ada dapat memberikan efek sinergis yang serupa pada manusia dengan memodulasi metabolisme RAAS untuk meningkatkan regulasi sumbu RAAS alternatif dan efektor utamanya yaitu Angiotensin 1-7.²¹

Peran Angiotensin 1-7 dalam Regulasi Metabolisme Lipid pada Penyakit Ginjal

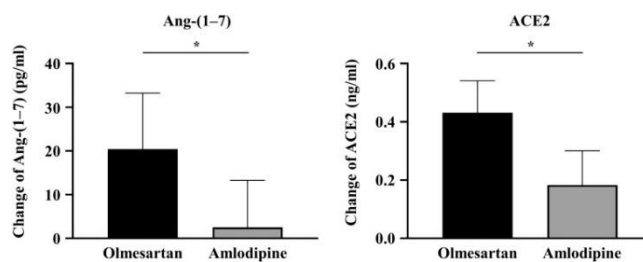
Hiperlipidemia juga merupakan faktor risiko independen untuk penyakit ginjal, dan pengendapan lipid berkorelasi erat dengan glomerulosklerosis. Angiotensin 1-7 dapat menghambat akumulasi lipoprotein densitas rendah dan menurunkan kadar kolesterol melalui modulasi sistem umpan balik negatif *low-density lipoprotein receptor* (LDLR) - *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) - *cleavage activating protein* (SCAP) melalui reseptor Mas. Angiotensin 1-7 menghambat efek Angiotensin II pada akumulasi lipid. Angiotensin II meningkatkan akumulasi lipid dalam *human renal mesangial cells* (HMCs) melalui peningkatan translokasi kompleks SCAP/SREBP-2 dari *endoplasmic reticulum* (ER) ke Golgi dalam HMC. Akibat korelasi erat antara akumulasi lipid ginjal dan glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstitial, terutama pada penyakit ginjal diabetes, maka Angiotensin 1-7 dapat

mencegah perkembangan fibrosis ginjal melalui penghambatan akumulasi lipid.¹⁵

Angiotensin 1-7 sebagai Agen Renoprotektif pada Penyakit Ginjal terkait Hipertensi dan Diabetes

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Lu W et al. pada sampel tikus dengan *chronic intermittent hypoxia* (CIH), pemberian Angiotensin 1-7 subkutan menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik bersamaan dengan pemulihan aktivitas saraf simpatis renal. Pemberian Angiotensin 1-7 juga menekan produksi spesies oksigen reaktif, mengurangi peradangan jaringan ginjal, memperbaiki ekspansi mesangial, dan mengurangi fibrosis ginjal. Dengan demikian, pemberian Angiotensin 1-7 memberikan efek renoprotektif pada cedera ginjal yang disebabkan CIH dan dikaitkan dengan penurunan stres oksidatif, peradangan, dan fibrosis. Oleh karena itu, Angiotensin 1-7 dapat dipertimbangkan menjadi terapi yang menjanjikan untuk hipertensi terkait *obstructive sleep apneu* (OSA) dan cedera ginjal.²²

Berdasarkan Papinska et al, pengobatan dengan Angiotensin 1-7 mengurangi kerusakan glomerulus dan stres oksidatif pada jaringan ginjal. Sumsum tulang dan progenitor endotel yang bersirkulasi, serta sel punca mesenkimal sumsum tulang, meningkat pada tikus yang diobati dengan Angiotensin 1-7.²³ Selain itu, penelitian Kim et al, dalam uji coba terkontrol acak, pengobatan olmesartan dan amlodipine selama 24 minggu menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik secara signifikan, tanpa perbedaan antar kelompok. Namun, pengobatan olmesartan menurunkan laju ekskresi protein atau albumin urin, tetapi amlodipine tidak, yang menyebabkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok. Khususnya, kadar Angiotensin 1-7 dan ACE2 meningkat lebih banyak pada kelompok olmesartan daripada pada kelompok amlodipine. Peningkatan kadar Angiotensin 1-7 dan ACE2 berkorelasi signifikan dengan penurunan albuminuria. Berdasarkan model regresi multivariat, peningkatan kadar Angiotensin 1-7 dikaitkan dengan penurunan proteinuria dan albuminuria. Temuan ini menunjukkan bahwa Angiotensin 1-7 dan ACE2 dapat digunakan sebagai target terapi untuk pencegahan dan pengobatan penyakit ginjal diabetik. Namun, diperlukan penelitian definitif untuk memverifikasi efek olmesartan untuk manfaat renoprotektif.²⁴



Gambar 4. Perubahan kadar Angiotensin 1-7 dan ACE2 setelah terapi olmesartan dan amlodipine²⁴

Pemberian aldosteron jangka lama menyebabkan hipertensi dan penyakit ginjal hipertensi yang direpresentasikan sebagai kerusakan/sklerosis glomerulus. Pengobatan bersama Angiotensin 1-7 tidak memengaruhi tekanan darah pada tikus yang diberikan aldosteron, tetapi secara signifikan melemahkan kerusakan/fibrosis glomerulus. Pemberian aldosteron secara signifikan meningkatkan ekspresi faktor profibrogenik ginjal, termasuk TGF- β 1, TIMP-1/TIMP-2, FGF-1, PDGF-D, dan VEGF-D, sedangkan pengobatan bersama Angiotensin 1-7 secara signifikan mengurangi TGF- β 1 ginjal, TIMP-1/TIMP-2, dan FGF-1, tetapi tidak PDGF-D dan VEGF-D. Selain itu, pemberian aldosteron meningkatkan NADPH oksidase dan MDA di ginjal, yang dapat dilemahkan oleh pemberian Angiotensin 1-7. Oleh karena itu, Angiotensin 1-7 memainkan peran protektif dalam penyakit ginjal hipertensi terlepas dari tekanan darah. Efek menguntungkan dari Angiotensin 1-7 kemungkinan dimediasi melalui penekanan jalur TGF- β /FGF-1 dan stres oksidatif.¹²

Angiotensin 1-7 juga menimbulkan peran neuromodulatori negatif pada neurotransmisi norepinefrin (NE), sehingga berkontribusi pada modulasi homeostasis NE dan mempertahankan kadar NE sinaptik yang sesuai selama kondisi hipertensi. Efek sentral Angiotensin 1-7 pada regulasi tekanan darah dan respons kardiovaskular dapat dikaitkan dengan perubahan kadar sinaptik neurotransmitter. Aktivitas saraf simpatis di sistem saraf pusat dan perifer dapat memainkan peran utama dalam regulasi tekanan darah, dan hipertensi secara khas disertai dengan peningkatan aktivitas saraf simpatis pada model manusia dan hewan. Angiotensin 1-7 melalui Mas dan AT2R menimbulkan penurunan pelepasan NE di hipotalamus dari tikus normotensi dan hipertensi dengan cara yang bergantung pada bradikinin/NO melalui jalur *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP)/protein kinase G (PKG). Angiotensin 1-7 tidak hanya menyebabkan

penurunan pelepasan neurotransmitter tetapi juga sintesisnya.²⁵

Peran Angiotensin 1-7 pada Nefropati Obstruktif

Angiotensin II dan reseptor angiotensin tipe 1 (AT1R) meningkat pada ginjal UUO dibandingkan pada kontrol. Pengobatan Angiotensin 1-7 menurunkan ekspresi protein proapoptotik tersebut pada ginjal UUO dan secara signifikan memperbaiki jaringan ginjal UUO. Selain itu, Angiotensin 1-7 menurunkan ekspresi protein profibrotik dan TGF- β 1/Smad yang ada pada ginjal UUO. Pada sel NRK-52E, Angiotensin II menginduksi ekspresi efektor sinyal TGF- β 1/Smad dan protein proapoptotik dan fibrotik, namun kondisi ini dapat ditekan oleh Angiotensin 1-7. Selain itu, Angiotensin II meningkatkan *tumor necrosis factor- α converting enzyme* (TACE) dan menurunkan ekspresi ACE2 pada sel NRK-52E, sementara pengobatan awal dengan Angiotensin 1-7 atau A779 secara signifikan menghambat atau meningkatkan efek ini. Angiotensin 1-7 mencegah nefropati obstruktif dengan menekan apoptosis dan fibrosis ginjal, serta mengatur sinyal TGF- β 1/Smad dan penghentian siklus sel melalui penekanan ekspresi AT1.²⁶

Potensi Terapeutik Angiotensin 1-7 pada Penyakit Ginjal Kronik

Angiotensin 1-7 menginduksi efek vasodilatasi, antiinflamasi, antifibrotik, antiangiogenik, dan antihipertensi dengan mengikat MasR yang berpasangan dengan protein G. Angiotensin 1-7 juga meningkatkan homeostasis glukosa dan lipid. Efek Angiotensin 1-7 ini menjadikan heptapeptida ini target yang menarik untuk terapi kardioprotektif, dan efek menguntungkan Angiotensin 1-7 telah ditunjukkan dalam penelitian eksperimental pada beberapa penyakit, termasuk hipertensi, gagal jantung, stroke, obesitas, diabetes melitus, aterosklerosis, penyakit ginjal, dan aneurisma aorta.¹³ Shi et al menemukan bahwa aksis ACE2/Angiotensin 1-7/MasR berhubungan dengan stress oksidatif pada pasien dengan PGK dan mekanisme spesifiknya perlu dipelajari lebih lanjut. Dua hal tersebut berhubungan dengan GFR dan meningkat dalam perkembangan PGK. Oleh karena itu, aksis ACE2/Angiotensin 1-7/MasR merupakan target terapi potensial pada tahap awal PGK dan sangat penting untuk melakukan uji klinis prospektif untuk menetapkan signifikansi klinis dalam

korelasi GFR dan aksis ACE2/Angiotensin 1-7/MasR.¹⁰

Angiotensin 1-7/Mas receptor axis merupakan target potensial untuk mengembangkan agonis aktif oral yang mengobati fibrosis ginjal. senyawa AVE 0991 merupakan tiruan nonpeptida Angiotensin 1-7, yang secara efisien meniru efek Angiotensin 1-7 pada endotelium. Peptidomimetik Angiotensin 1-7 AVE0991 sebagian membalikkan perubahan terkait aterosklerosis pada tikus apoE(-/-). Pada nefropati yang diinduksi adriamisin (ADR), pengobatan dengan AVE 0991 meningkatkan fungsi ginjal dan menekan perubahan histologis. Peptida tiruan Angiotensin 1-7 mungkin menjanjikan di masa mendatang, tetapi masih perlu penyelidikan lebih lanjut dalam berbagai model cedera ginjal.¹⁵

Berdasarkan data yang ditemukan hanya ada beberapa uji klinis terdaftar di *ClinicalTrials.org* untuk Angiotensin 1-7, dan belum ada yang dimulai untuk penyakit kardiovaskular dan ginjal. Alasan lambatnya kemajuan dalam penelitian Angiotensin 1-7 sebagai terapi dikaitkan dengan tantangan dalam mengembangkan peptida yang stabil dan keterbatasan pada sifat farmakokinetik. Angiotensin 1-7 adalah peptida dengan waktu paruh pendek dan bioavailabilitas rendah karena metabolisme enzimatis yang cepat oleh peptidase termasuk ACE dan dipeptidyl peptidase-3 (DPP-3). Selain itu, peptida tersebut cepat terdegradasi di saluran pencernaan saat diberikan secara oral. Telah disarankan bahwa paparan obat yang lebih baik dapat dicapai dengan pemberian bersamaan, yaitu Angiotensin 1-7 bersama dengan ACEi, untuk mencegah degradasi Angiotensin 1-7. Analog Angiotensin 1-7 dan berbagai preparat yang telah dikembangkan untuk penggunaan klinis meliputi NorLeu3 - Angiotensin 1-7 (DSC127, sebagai preparat topikal), HP β CD/Angiotensin 1-7, AVE-0991, Angiotensin 1-7 siklik, CGEN-856, dan TXA127.¹³

Dari analog Angiotensin 1-7, DSC127 saat ini sedang dalam uji klinis fase III yang menguji keamanan dan kemanjuran aplikasi topikal dalam mempercepat penyembuhan ulkus kaki diabetik. Analog Angiotensin 1-7 lainnya, TXA127, sedang digunakan pada pasien dengan *Duchenne muscular dystrophy*. Selain itu, Angiotensin 1-7 juga digunakan dalam bentuk injeksi subkutan sebagai agen antiangiogenik pada sarkoma metastatik, beberapa pasien mengalami stabilisasi penyakit.¹³

Simpulan

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah gangguan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dan berdampak pada kesehatan, dengan etiologi yang beragam. Dalam patogenesis PGK, sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) berperan sentral sebagai penggerak disfungsi hemodinamik dan peradangan yang memperburuk kerusakan ginjal.

Angiotensin-(1-7) merupakan komponen kontra-regulator RAAS menunjukkan efek protektif melalui vasodilatasi, penekanan inflamasi, dan pengendalian fibrosis. Peningkatan kadar Ang-(1-7) secara biologis berpotensi memperbaiki fungsi ginjal dan memperlambat progresi PGK; namun, untuk memastikan manfaat klinis yang konsisten, diperlukan penguatan bukti translasi dan uji klinis terstandar pada populasi pasien yang relevan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tinjauan literatur ini.

Daftar Pustaka

1. KDIGO. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2024. Available from: www.kidney-international.org
2. Borg R, Carlson N, Søndergaard J, Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. *Int J Nephrol*. 2023;2023:8891072. doi: 10.1155/2023/9609266.
3. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
4. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018;392(10159):2052–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. InfoDATIN: Situasi Penyakit Ginjal Kronis. Pusat Data dan Informasi, Kementerian Kesehatan RI; 2017.
6. Aisara S, Azmi S, Yanni M. Gambaran Klinis Penderita Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2018;7(1):42–7. doi: 10.25077/jka.v7i1.778
7. Schettini IVG, Faria DV, Nogueira LS, Otoni A, Silva ACS e, Rios DRA. Renin angiotensin system molecules and chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) in chronic kidney disease patients. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2022;44(1):19–25. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0030
8. Laffer CL, Eljovich F, Sahinoz M, Pitzer A, Kirabo A. New Insights into the Renin-Angiotensin System in Chronic Kidney Disease. *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins. 2020;127(5):607–9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317624
9. Heyman SN, Walther T, Abassi Z. Angiotensin 1-7—a potential remedy for aki: Insights derived from the covid-19 pandemic. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI. 2021;10(1):1–18. doi: 10.3390/jcm10061200
10. Shi C, Lu K, Xia H, Zhang P, Zhang B. Alteration and association between serum ACE2/ angiotensin 1-7/Mas axis and oxidative stress in chronic kidney disease: A pilot study. *Medicine (United States)*. 2020;99(31):e21492. doi: 10.1097/MD.00000000000021492
11. Chen Y, Zhao W, Liu C, Meng W, Zhao T, Bhattacharya SK, et al. Molecular and cellular effect of angiotensin 1-7 on hypertensive kidney disease. *Am J Hypertens*. 2019;32(5):460–7. doi: 10.1093/ajh/hpz009.
12. Touyz RM, Montezano AC. Angiotensin 1-7 and Vascular Function. *Hypertension*. 2018;71(1):68–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10406
13. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238–52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
14. Kaltenecker CC, Domenig O, Kopecky C, Antlanger M, Poglitsch M, Berlakovich G, et al. Critical Role of Nprilysin in Kidney Angiotensin Metabolism. *Circ Res*. 2020;127(5):593–606. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316151
15. Lv LL, Liu BC. Role of nonclassical renin-angiotensin system axis in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:124. doi: 10.3389/fphys.2015.00117
16. Bader M, Steckelings UM, Alenina N, Santos RAS, Ferrario CM. Alternative Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins. 2024;81(5):964–76. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21364.
17. Zaman A, Banday AA. Angiotensin 1-7 protects against renal ischemia-reperfusion injury via regulating expression of NRF2 and microRNAs in Fisher 344 rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;323(1):F33–47. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2021.
18. Alzayadneh EM, Chappell MC. Angiotensin 1-7 abolishes AGE-induced cellular hypertrophy and myofibroblast transformation via inhibition of ERK1/2. *Cell Signal*. 2014;26(12):3027–35. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.09.010.
19. Xu C, Ding W, Zhang M, Gu Y. Protective effects of Angiotensin 1-7 administrated with an angiotensin-receptor blocker in a rat model of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2013;18(12):761–9. doi: 10.1111/nep.12146.
20. Zhang K, Meng X, Li D, Yang J, Kong J, Hao P, et al. Angiotensin 1-7 attenuates the progression of streptozotocin-induced diabetic renal injury better than angiotensin receptor blockade. *Kidney Int*. 2015;87(2):359–69. doi: 10.1038/ki.2014.274.
21. Antlanger M, Domenig O, Kaltenecker CC, Kovarik JJ, Rathkolb V, Müller MM, et al. Combined sodium glucose co-transporter-2 inhibitor and angiotensin-converting enzyme inhibition upregulates the renin-angiotensin system in chronic kidney disease with type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):816–26. doi: 10.1111/dom.14639.
22. Lu W, Kang J, Hu K, Tang S, Zhou X, Yu S, et al.

Angiotensin 1-7 relieved renal injury induced by chronic intermittent hypoxia in rats by reducing inflammation, oxidative stress and fibrosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2017;50(1). doi: 10.1590/1414-431X20165594

23. Papinska AM, Mordwinkin NM, Meeks CJ, Jadhav SS, Rodgers KE. Angiotensin 1-7 administration benefits cardiac, renal and progenitor cell function in db/db mice. *Br J Pharmacol*. 2015;172(18):4443-53. doi: 10.1111/bph.13225.
24. Kim K, Moon JH, Ahn CH, Lim S. Effect of olmesartan and amlodipine on serum angiotensin-(1-7) levels and kidney and vascular function in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023 Mar 11;15(1). doi: 10.1186/s13098-023-00987-1.
25. Gironacci MM. Angiotensin 1-7: Beyond its central effects on blood pressure. Vol. 9, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2015;9(4):209-16. doi: 10.1177/1753944715599875.
26. Kim CS, Kim IJ, Bae EH, Ma SK, Lee J, Kim SW. Angiotensin 1-7 attenuates kidney injury due to obstructive nephropathy in rats. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142515. doi: 10.1371/journal.pone.0142664