
Hipertensi Sekunder akibat Perubahan Histologi Ginjal

Bernadetha Nadeak

Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam mengatur tekanan darah. Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular degeneratif dengan insidens yang meningkat dari tahun ke tahun. Sel juksta glomerular di dalam ginjal berperan penting dalam terjadinya hipertensi karena dalam juksta glomerulus dihasilkan renin. Renin berfungsi mengubah angiotensinogen menjadi angiotensinogen I, dan oleh pengaruh enzim proteolitik konvertase diubah menjadi angiotensin II yang berfungsi sebagai vasokonstriktor. Selanjutnya korteks kelenjar adrenal untuk melepaskan aldosteron yang mempengaruhi tubulus kontortus distalis untuk mereabsorpsi NaCl dan air. Kelainan pada sel juksta glomerular dapat mengakibatkan hipersekreksi renin, sehingga mempengaruhi tekanan darah sistemik. Kelainan pembuluh darah yang sering menimbulkan hipertensi adalah stenosis (penyempitan) karena aterosklerosis, displasia (stenosis non aterosklerosis) dinding arteri di lapisan intima, lapisan media dan adventisia juga turut berperan. Di dalam lapisan intima terjadi fibroplasia intima, yaitu penimbunan jaringan fibrous sehingga lumen arteri menyempit. Pada lapisan media terjadi fibroplasia media, yaitu penimbunan jaringan fibrous dan atrofi otot polos, sehingga lumen arteri menyempit. Pada lapisan adventisia, terjadi penggantian dengan jaringan kolagen yang meluas ke jaringan ikat sehingga menjadi kaku dan sempit. Kelainan pada parenkim ginjal dapat berupa proliferasi sel dan jaringan parut. Jaringan parut itu akan menarik jaringan sekitarnya termasuk jaringan vaskular arteri interlobaris yang akan mengganggu vaskularisasi ginjal. Semua kelainan ini akan menimbulkan hipoksia ginjal, sehingga merangsang pelepasan renin yang berakibat terjadinya hipertensi renoparenkim dan renovaskular. **Sari Pediatri** 2012;13(5):311-15.

Kata kunci: pembuluh darah, hipertensi, ginjal, vaskularisasi

Alamat korespondensi:

Dr. Bernadetha Nadeak, MPd, PHK. Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia. Jln Mayjend Soetoyo no. 2, Jakarta. Telp. (021) 29362037. E-mail: beni_beni@yahoo.com

Ginjal merupakan organ yang sangat penting dalam mengatur fisiologi tubuh termasuk keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh. Selain itu, ginjal juga berperan mengatur tekanan darah, sehingga kelainan di ginjal dapat menyebabkan hipertensi. Secara klinis dikenal dua jenis hipertensi yaitu hipertensi primer atau hipertensi esensial, yang penyebabnya tidak

diketahui dan hipertensi sekunder dengan penyebab diketahui. Pada anak, sebagian besar (>90%) hipertensi merupakan hipertensi sekunder yang diketahui penyebabnya, sedangkan pada orang dewasa sebagian besar (sekitar 90%) merupakan hipertensi primer, dan sisanya (10%) merupakan hipertensi sekunder yang penyebabnya diketahui.^{1,2} Sekitar 50% hipertensi sekunder disebabkan kelainan jaringan ginjal. Salah satu penyebabnya adalah kelainan jaringan sel juksta glomerulus yang mengalami hiperfungsi. Hipertensi juga dapat terjadi pada stenosis renovaskular dan kelainan jaringan parenkhim ginjal karena infeksi atau tumor.²⁻⁴

Dalam makalah dibahas tentang perubahan histologi ginjal pada hipertensi sekunder karena kelainan parenkim.

Fisiologi ginjal

Ginjal adalah organ vital yang berperan sangat penting dalam mempertahankan faal tubuh. Ginjal mengatur keseimbangan asam basa cairan tubuh dengan cara menyaring darah yang melalui ginjal, reabsorpsi selektif air, elektrolit dan non elektrolit serta mengekskresi kelebihan sebagai air kemih.¹ Ginjal juga mengeluarkan sisa metabolisme seperti urea, kreatinin, dan asam urat serta zat kimia asing. Selain fungsi regulasi dan ekskresi, ginjal juga mensekresi renin yang penting untuk mengatur tekanan darah, vitamin D aktif untuk mengatur kalsium serta eritropoetin yang penting dalam sintesis darah. Kegagalan ginjal dalam melaksanakan fungsi vital itu dapat menimbulkan keadaan yang disebut uremia atau penyakit ginjal stadium terminal.^{1,4-7}

Fungsi primer ginjal adalah mempertahankan volume dan komposisi cairan ekstrasel dalam batas normal.^{5,6} Fungsi tersebut dapat terlaksana dengan mengubah ekskresi air. Kecepatan filtrasi yang tinggi memungkinkan pelaksanaan fungsi dengan ketepatan yang tinggi. Komposisi dan volume cairan ekstrasel ini dikontrol oleh filtrasi glomerulus, reabsorpsi dan sekresi tubulus. Fungsi ginjal yang lain adalah mengekskresikan bahan kimia tertentu misalnya obat, hormone, dan metabolit lain.^{1,2,6} Pembentukan renin dan eritropoetin serta metabolisme vitamin D merupakan fungsi non-ekskretor yang penting. Sekresi renin yang berlebihan agaknya penting sebagai etiologi beberapa bentuk hipertensi terutama hipertensi sekunder.⁶ Defisiensi

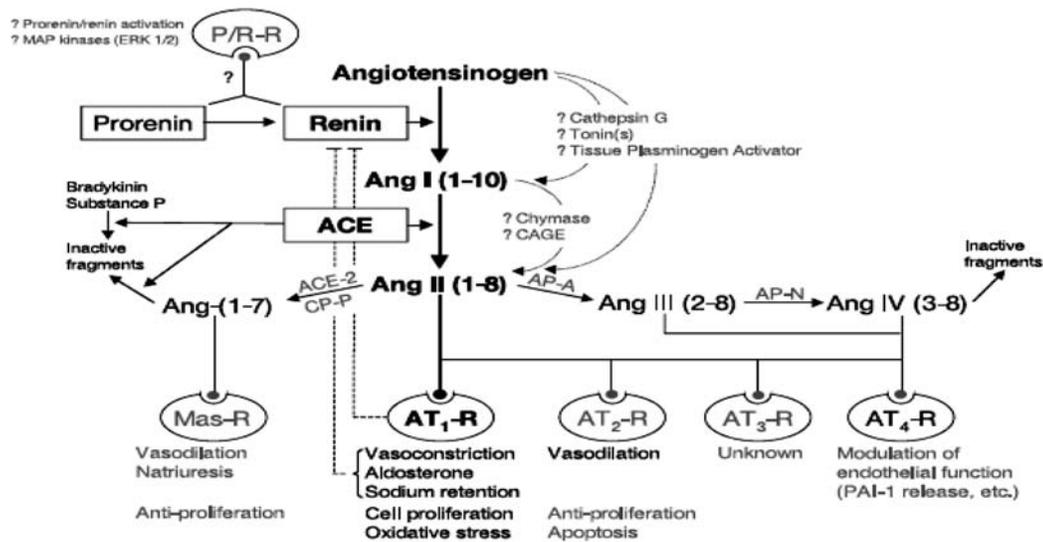
eritropoetin dan aktivasi vitamin D dianggap penting sebagai etiologi anemia dan penyakit tulang pada uremia.^{1,7}

Ginjal juga penting pada degradasi insulin dan pembentukan kelompok senyawa yang mempunyai makna endokrin yang berarti, yaitu prostaglandin.^{1,5,8} Sekitar 20% insulin yang dibentuk oleh pankreas didegradasi oleh sel-sel tubulus ginjal. Akibatnya pasien diabetes yang menderita gagal ginjal mungkin membutuhkan insulin yang jumlahnya lebih sedikit.⁸ Prostaglandin (PG) merupakan hormon asam lemak tidak jenuh yang banyak terdapat dalam jaringan tubuh. Medula ginjal membentuk PGA_2 dan PGE_2 yang merupakan vasodilator potensial. Prostaglandin mungkin berperan penting dalam pengaturan aliran darah ginjal, pengeluaran renin dan reabsorpsi Na^+ . Kekurangan PG mungkin berperan pada beberapa bentuk hipertensi sekunder, meskipun bukti yang ada kurang memadai.^{1,2,5}

Histologi ginjal

Ginjal terletak di ruangan retroperitoneum, di sebelah kanan dan kiri kolumna vertebralis setinggi korpus vertebralis thorakal XI sampai dengan lumbal III.⁹ Permukaan ginjal dilapisi oleh jaringan ikat fibrosa dan di bagian luar dilapisi jaringan lemak kapsula adiposa renalis.¹ Secara histologi ginjal terbagi atas: korteks, medula, dan pelvis renalis. Satuan fungsional ginjal terdapat dalam nefron. Nefron merupakan saluran yang disusun oleh korpus malphigi (gabungan glomerulus dan kapsula Bowman), tubulus kontortus primus (TK I), ansa Henle, tubulus kontortus distalis (TK II). Di luar nefron ditemukan arterioli aferen, makula densa, sel juksta glomerular, dan arterioli eferen.^{1,9,10}

Dinding arterioli aferen terdiri atas tiga lapis jaringan dasar yang dari dalam keluar tersusun sebagai berikut: lapisan terdalam adalah tunika intima, terdiri atas jaringan epitel selapis gepeng atau endotel dan jaringan tunika elastika interna. Kemudian ada lapisan tengah yaitu, tunika media, terdiri atas beberapa lapis otot polos disertai serat elastin yang tersebar di antara jaringan otot polos. Lapisan terakhir yaitu lapisan terluar, adalah tunika adventisia yang terdiri atas jaringan ikat yang mengandung serat kolagen dan elastin yang tersusun memanjang.^{5,9,10} Struktur histologi dinding arterioli aferen yang bersentuhan dengan makula densa (pada tubulus kontortus distalis) berbeda dengan



Gambar 1. Jalur renin-angiotensin aldosteron klasik.
Dikutip dari Atlas¹¹

dinding arterioler aferen lainnya. Pada dinding arterioler aferen tersebut, lapisan otot polos yang ada pada tunika media mengalami modifikasi, dan berubah menjadi sel epiteloid yang berbentuk besar, bulat, dan pucat.⁹ Inti sel menjadi bundar dan sitoplasma tidak mengandung miofibril, tetapi mengandung granula basofil. Sel tersebut dikenal sebagai sel juksta glomerular yang terletak sangat dekat dengan endotel dan darah yang mengalir di dalam arterioler tersebut.^{9,10}

Sel juksta glomerulus menghasilkan renin, yang berfungsi mengubah angiotensinogen dalam darah menjadi angiotensinogen I (bentuk tidak aktif), dan oleh pengaruh enzim proteolitik (konvertase) berubah menjadi angiotensin II yang merupakan bentuk aktif angiotensin II yang berfungsi sebagai vasokonstriktor dan merangsang korteks kelenjar adrenal untuk melepaskan aldosteron yang mempengaruhi tubulus kontortus distalis untuk mereabsorpsi NaCl dan air, sehingga menambah volume cairan ekstra selular. Angiotensin II juga bersifat vasokonstriktor kuat, sehingga mempengaruhi tekanan darah sistemik yang tadinya rendah, menjadi tinggi atau terjadi hipertensi.⁵ Apabila terdapat kelainan pada sel juksta glomerular dapat mengakibatkan hipersekresi renin, sehingga mempengaruhi tekanan darah sistemik.^{1,5,10-12}

Renin disekresi sebagai respons terhadap berkurangnya perfusi darah ke ginjal (tidak tampak dalam gambar), kemudian mengaktifkan angiotensin yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan retensi

garam. Garis putus-putus pada Gambar 1 menunjukkan inhibisi terhadap umpan balik sekresi renin.¹¹

Makula densa

Tubulus kontortus distalis merupakan saluran dengan dinding yang terdiri atas epitel selapis kubis, mempunyai sedikit mikrovili pendek dan batas antar epitel jelas. Pada dasar epitel ditemukan lamina basalis. Tubulus kontortus distalis melanjutkan diri menjadi duktus koligens. Dalam perjalanannya selalu menuju polus vaskularis glomerulus dan menyentuh permukaan luar arterioler aferen yang mengandung sel juksta glomerular. Struktur histologis tubulus kontortus distalis pada daerah persentuhan ini berbeda dengan tubulus kontortus distalis lain. Pada daerah persentuhan lapisan epitel selapis kubis berubah menjadi epitel selapis silindris dan disebut makula densa. Pada dasar epitel tidak lagi ditemukan lapisan lamina basal. Letak makula densa dengan sel juksta glomerular sangat dekat dan mempunyai komunikasi yang sangat erat. Setiap perubahan tekanan darah maupun konsentrasi natrium dalam darah akan cepat diberitakan ke sel juksta glomerular dan ke tubulus kontortus distalis.¹¹ Proses tersebut berada dalam satu sistem yang disebut sistem renin-angiotensin-aldosteron. Selain itu makula densa juga berfungsi sebagai sensor osmolaritas cairan dalam tubulus kontortus distalis.⁹⁻¹²

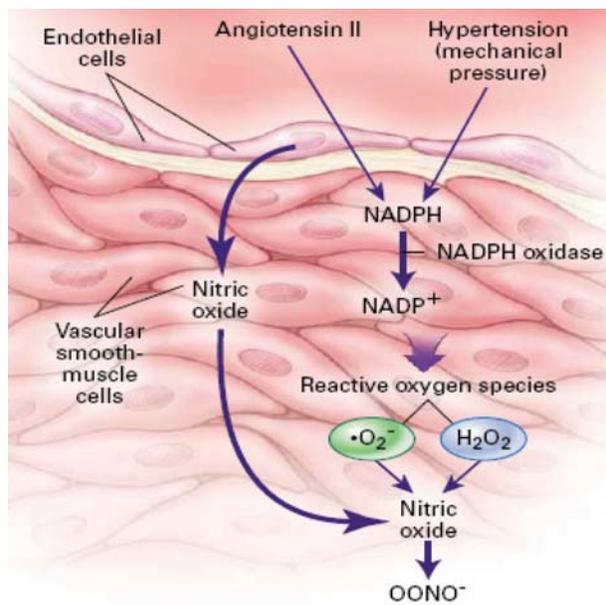
Sebagai contoh, apabila konsentrasi ion natrium rendah, karena filtrasi glomerulus menurun akibat tekanan darah rendah maka hal itu akan memberikan tanda pada sel juksta glomerular, untuk melepaskan hormon renin ke dalam darah sehingga angiotensin H dibentuk, dan akan menstabilkan atau menaikkan tekanan darah sistemik.¹⁰⁻¹¹ Mekanisme kontrol pelepasan renin dilakukan oleh reseptor vaskular pada arteriol aferen di aparatus juksta glomerular. Makula densa merupakan reseptor paling peka terhadap perubahan kadar natrium dan saraf ginjal.¹²

Vaskularisasi ginjal

Vaskularisasi ginjal terbagi atas dua bagian, vaskularisasi ke korteks dan vaskularisasi ke medula.^{1,9,10} Vaskularisasi ke korteks, berawal dari arteri renalis, cabang aorta abdominalis, masuk ke hilus ginjal dan menuju ke pinggir piramid membentuk arteri interlobaris. Selanjutnya vaskularisasi berjalan ke permukaan piramid membentuk arteri arkuata, lalu bercabang lagi membentuk arteri kortikalis radiata, kemudian membentuk arteriol aferen dan diteruskan membentuk glomerulus menjadi arteriol eferen yang menuju tubulus membentuk kapiler peritubuler.⁵ Bagian medula ginjal mendapat darah dari cabang arteri arkuata, dan cabang arteri kortikalis radiata yang membentuk anyaman arteriol.^{9,10}

Hipertensi sekunder akibat kelainan pembuluh darah

Hipertensi sekunder banyak terjadi akibat kelainan pembuluh darah ginjal terutama pada cabang besar dan mungkin juga pada cabang yang lebih kecil.^{1,2,4,5} Kelainan pembuluh darah yang sering menimbulkan hipertensi adalah stenosis (penyempitan) karena aterosklerosis pada arteri renalis (90%).^{2,4,6} Pada umumnya lebih banyak diderita kaum pria dengan lesi lebih sering di satu sisi dan letaknya di sepertiga proksimal arteri renalis. Sepertiga kasus lain memiliki lesi bilateral, pada umumnya bukan karena aterosklerosis tetapi displasia (stenosis non aterosklerosis) kelainannya terdapat pada dinding arteri, di lapisan intima, lapisan media, dan adventisia.^{6,10} Di lapisan intima terjadi fibroplasia intima, yaitu penimbunan jaringan fibrous, sehingga lumen arteri menyempit.



Gambar 2. Peran angiotensin II dan stres mekanis dalam pembentukan radikal bebas (*reactive oxygen species*) di dinding pembuluh darah pasien hipertensi.

Dikutip dari Sowers¹⁶

Di lapisan media terjadi fibroplasia media, yaitu penimbunan jaringan fibrous dan atrofi otot polos, sehingga lumen arteri menyempit.^{10,13,14} Pada lapisan adventisia, terjadi penggantian dengan jaringan kolagen yang meluas ke jaringan ikat sehingga menjadi kaku dan sempit. Lokasi displasia arteri renalis lebih sering pada sepertiga tengah sampai distal arteri renalis. Lesi bisa tunggal atau ganda dan lebih sering terjadi pada perempuan.¹⁴ Stenosis karena aterosklerosis maupun karena displasia pada arteri renalis atau cabangnya akan menimbulkan hipoksia ginjal, sehingga merangsang pelepasan renin dan dapat terjadi hipertensi renovaskular, melalui mekanisme renin-angiotensin.^{6,10,11,13,14}

Kelainan parenkim ginjal

Kelainan pada parenkim ginjal juga dapat menimbulkan hipertensi renal, misalnya pada pielonefritis kronis. Infeksi kronis akan merusak parenkim dan akhirnya membentuk jaringan parut. Jaringan parut itu akan menarik jaringan sekitarnya termasuk jaringan vaskular arteri interlobaris yang akan mengganggu vaskularisasi ginjal yang berakibat timbulnya hipertensi.^{1,4,5,6,10,11}

Tumor pada parenkim ginjal akan menekan dan mendesak arteri intra renal, menimbulkan iskemi parenkim aparatus juksta glomerular dan hiperfungsi sel juksta glomerular dalam memproduksi renin, akibatnya angiotensin II dalam darah meninggi hingga terjadi hipertensi renal.^{1,3,4} Ginjal polistik, dapat menyebabkan hipertensi renal karena kista yang besar dapat mendesak atau menekan arteri intra renal terutama daerah korteks sehingga timbul iskemi parenkim dan glomerulus, sehingga sekresi renin meningkat. Selain itu, terjadi retensi air dan garam yang menyebabkan cairan ekstra selular bertambah.³

Kelainan histopatologi ginjal akibat hipertensi sekunder

Lebih dari 90% penyebab hipertensi pada anak diketahui, dan sebagian besar penyebab hipertensi sekunder adalah kelainan jaringan ginjal berupa kelainan sel juksta glomerular yang menjadi hiperaktif melepas renin, kelainan dinding renovaskular, sehingga terjadi stenosis atau penyempitan hingga obstruksi pada cabang utama maupun pada cabang yang lebih kecil arteri renalis. Hal tersebut terjadi karena proses sklerosis dan atau karena displasia. Kelainan tersebut akan mengakibatkan hipoksia jaringan ginjal dan akan merangsang sel juksta glomerular untuk melepaskan renin.^{4,5,6,11} Hipertensi sekunder karena ginjal dapat juga disebabkan kelainan pada jaringan parenkim ginjal hingga terbentuk jaringan parut, yang akan menarik arteri di sekitarnya dan mengakibatkan hipoksia pada jaringan ginjal.^{1,2,4,6} Hal itu juga akan merangsang sel juksta glomerular untuk melepas renin. Semua mekanisme di atas dapat menyebabkan hipertensi renal melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron.¹¹ Hipertensi sekunder karena kelainan pada ginjal dapat dicegah dan diobati dengan cara farmakologik maupun non farmakologik.^{15,16}

Kesimpulan

Hipertensi akibat dari kelainan ginjal dapat terjadi karena kelainan jaringan parenkim maupun kelainan vaskular ginjal. Kelainan parenkim dapat berupa proliferasi dan jaringan parut, sedangkan kelainan vaskular dapat berupa penyempitan, aterosklerosis, atau displasia yang menyebabkan hipoksia jaringan sehingga terjadi pelepasan renin.

Daftar pustaka

1. Textor SC. Renal parenchymal disease and hypertension. Diunduh dari www.kidneyatlas.org/book3/adk3-02.QXD.pdf. Diakses pada 23 Mei 2008.
2. Whitworth JA. Progression of renal failure – the role of hypertension. *Ann Acad Med* 2005;34:8-15.
3. Haller C, Keim M. Current issues in the diagnosis and management of patients with renal artery stenosis: a cardiologi perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:271-86.
4. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256-61.
5. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954-62.
6. Han KH, Kim HY, Croker BP, Reungjui S, Lee SY, Kim J, dkk. Effects of ischemia reperfusion injury on renal ammonia metabolism and the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F1342-54.
7. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1315-25.
8. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 580-91.
9. Frankhauser DB. Histology of the urinary system. Diunduh dari: biology.clc.uc.edu/fankhauser/Labs.../Urinary_Histology.htm. Diakses pada 2 Maret 2007.
10. Saldarriaga B, Pinto SA, Ballesteros LE. Morphological expression of the renal artery a direct anatomical study in a Colombian half-caste population. *Int J Morphol* 2008; 26: 31-8.
11. Atlas SA. The rennin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm (suppl)* 2007; 13: S9-20.
12. Thomson SC, Blantz RC. Ions and signal transduction in the macula densa. *J Clin Invest* 2000; 106: 633-5.
13. Qanadli SD, Soulez G, Therese E, Nicolet V, Turpin S, Froment D, dkk. Detection of renal artery stenosis. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 1123-9.
14. Stephan D, Griffon C, Hamade A, Jahn C, Weisch M, Mounier-Vehier C. Why screening for a renal artery stenosis? *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007; 100:872-7.
15. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult to control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385-92.
16. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346:1999-2001.