

Hipertensi Sekunder akibat Perubahan Histologi Ginjal

Bernadetha Nadeak

Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular degeneratif dengan insidens yang meningkat dari tahun ke tahun. Tanpa pengobatan, perjalanan penyakitnya menjadi kronis dan cenderung memburuk. Penyebab pasti hipertensi belum diketahui, namun diduga terjadi gangguan pada vaskularisasi pembuluh darah kecil didaerah ginjal. Makalah ini bertujuan untuk mengulas aspek perubahan selular organ ginjal yang berhubungan dengan hipertensi.

Kata kunci: pembuluh darah, hipertensi, ginjal, vaskularisasi

Secondary Hypertension due to Kidney Histological Changes

Abstract

Hypertension is a chronic, degenerative cardiovascular disease, which incidence augment steadily from year to another year. Without sufficient treatment, the disease become chronic and worst. The exactly cause of hypertension remains unclear. However, it might be due to microvascularization interference in the kidney. This paper aimed to discuss the histological aspect of renal cellular change due to hypertension.

Keywords: *blood vessels, hypertension, kidney, vascularization*

Pendahuluan

Secara klinis dikenal dua kelompok hipertensi yaitu hipertensi primer atau hipertensi esensial, yang penyebabnya tidak diketahui dan merupakan 90% dari seluruh penderita hipertensi. Sisanya 10% termasuk kelompok kedua yaitu hipertensi sekunder yang penyebabnya dapat diketahui.^{1,2} Sebanyak 50% hipertensi sekunder disebabkan kelainan jaringan ginjal. Salah satu penyebabnya adalah kelainan jaringan sel yuxta glomerulus yang mengalami hiperfungsi. Hipertensi juga dapat terjadi pada stenosis renovaskular dan kelainan jaringan parenkhim ginjal karena infeksi atau tumor.²⁻⁴

Dalam tulisan ini akan dibahas tentang perubahan histologi ginjal dalam hubungannya dengan 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 kemih.¹ Ginjal juga mengeluarkan sampah 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 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-batas normal.^{5,6} Hal itu dapat terlaksana dengan mengubah ekskresi air. Kecepatan filtrasi yang tinggi memungkinkan pelaksanaan fungsi itu 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, hormon dan metabolit lain.^{1,2,6}

Pembentukan renin dan eritropoetin serta metabolis 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 penderita diabetes yang menderita payah 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 prostaglandin mungkin berperan pada beberapa bentuk hipertensi sekunder, meskipun bukti yang ada kurang memadai.^{1,2,5}

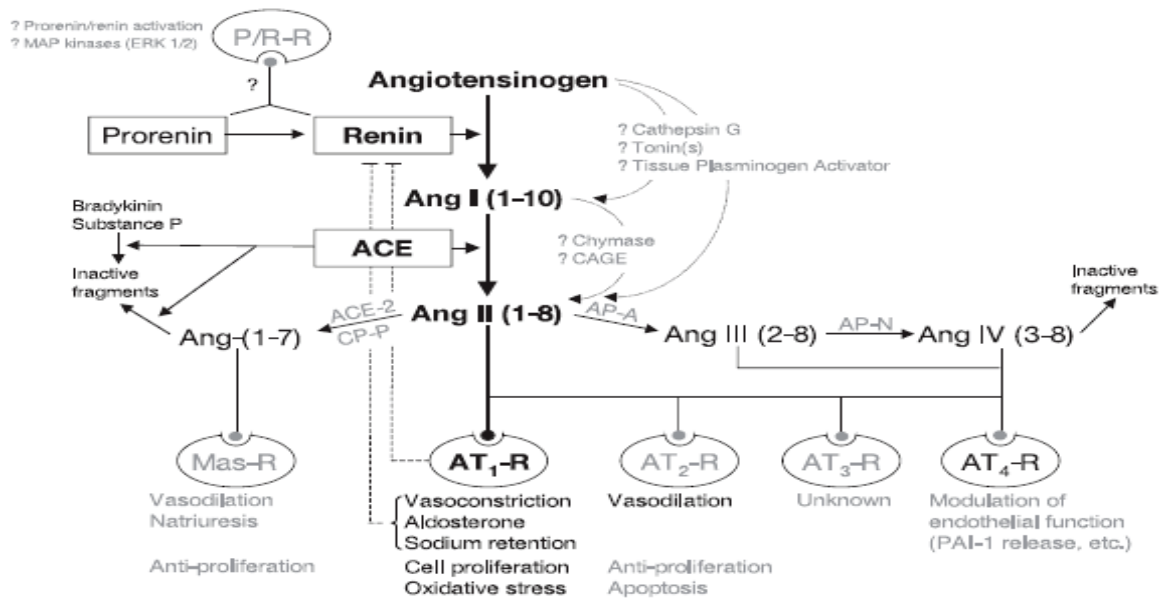
Histologi Ginjal

Ginjal terletak diruangan retroperitoneum. Disebelah kanan dan kiri kolumna vertebralis setinggi korpus vertebralis thorakal XI s/d lumbal III.⁹ Permukaan ginjal dilapisi oleh jaringan ikat fibrosa dan di bagian luar dilapisi jaringan lemak kapsula adipose renis.¹ Secara histologi ginjal terbagi atas: korteks, medula, dan pelvis renis. 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). Diluar nefron ditemukan arteriol aferen, makula densa, sel yuksta glomerular, dan arteriol eferen.^{1,9,10}

Dinding arteriol 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 interne. Kemudian ada lapisan tengah yaitu, tunika media, terdiri atas beberapa lapis otot polos disertai serat elastin yang tersebar diantara 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 arteriol aferen yang

bersentuhan dengan makula densa (pada tubulus kontortus distalis) berbeda dengan dinding arteriol aferen lainnya. Pada dinding arteriol aferen tersebut, lapisan otot polos yang ada pada tunika media mengalami modifikasi, dan berubah menjadi sel epiteloid, yang bentuk selnya besar, bulat dan pucat.⁹ Inti sel menjadi bundar dan sitoplasmanya tidak mengandung miofibril, tetapi mengandung granul basofil. Sel itu dikenal sebagai sel yuksta glomerular yang letaknya sangat dekat dengan endotel dan darah yang mengalir di dalam arteriol tersebut.^{9,10}

Sel yuksta glomerulus menghasilkan renin, yang berfungsi merubah angiotensinogen dalam darah menjadi angiotensinogen I (bentuk tidak aktif), dan oleh pengaruh enzim proteolitik berubah menjadi angiotensin II yang merupakan bentuk aktif Angiotensin II berfungsi 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 Karena itu jika terdapat kelainan pada sel yuksta glomerular dapat mengakibatkan hipersekresi renin, sehingga mempengaruhi tekanan darah sistemik.^{1,5,10-12}



Gambar 1. Jalur renin-angiotensin aldosteron klasik. 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 menunjukkan inhibisi terhadap umpan balik sekresi renin.¹¹

Makula Densa

Tubulus kontortus distalis merupakan saluran yang dindingnya 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 koligenis. Dalam perjalanannya selalu menuju polus vaskularis glomerulus dan menyentuh permukaan luar arteriol aferen yang mengandung sel yuksta glomerular. Struktur histologis tubulus kontortus distalis pada daerah persentuhan ini berbeda dengan tubulus kontortus distalis lainnya. 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 yuksta glomerular sangat dekat dan mempunyai komunikasi yang sangat erat. Setiap perubahan tekanan darah maupun

konsentrasi Natrium dalam darah akan cepat diberitakan ke sel yuksta 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

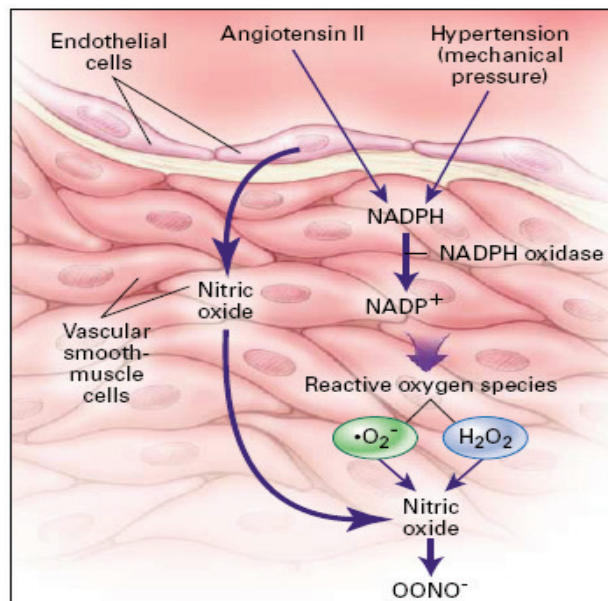
Sebagai contoh, bila konsentrasi ion Natrium rendah, karena filtrasi glomerulus menurun akibat tekanan darah rendah maka hal itu akan memberikan tanda pada sel yuksta glomerular, untuk melepaskan hormon renin ke dalam darah sehingga angiotensin H dibentuk, dan akan menstabilkan atau menaikkan tekanan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

Vaskularisasi Ginjal

Vaskularisasi ginjal terbagi atas dua bagian, pertama; vaskularisasi ke korteks dan ke dua, vaskularisasi ke medula.^{1,9,10} Vaskularisasi ke korteks, berawal dari Arteri Renalis cabang dari Aorta Abdominalis, masuk ke hilus ginjal dan menuju ke pinggir pyramid membentuk arteri interlobaris, kemudian berjalan ke permukaan piramid membentuk arteri arkuata, lalu bercabang lagi membentuk arteri kortikal radiata, kemudian membentuk arteri aferen dan diteruskan membentuk glomerulus kemudian menjadi arteri eferen yang menuju tubulus membentuk kapiler peritubuler.⁵ Bagian medula ginjal mendapat darah dari cabang arteri Arkuata, dan cabang arteri kortikal radiata yang membentuk anyaman arteri.^{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} Umumnya lebih banyak diderita kaum pria dan lesinya lebih sering disatu sisi dan letaknya di sepertiga proksimal arteri renalis. Sepertiga kasus lain memiliki lesi bilateral, biasanya 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 stress mekanis dalam pembentukan radikal bebas (*reactive oxygen species*) di dinding pembuluh darah penderita hipertensi.¹⁶

Dilapisan 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. Displasia A. renalis lokasinya lebih

sering pada sepertiga tengah sampai distal A. Renalis. Lesi bisa tunggal atau ganda. dan lebih sering terjadi pada perempuan.¹⁴ Stenosis karena aterosklerosis maupun karena displasia pada A. renalis maupun cabang-cabangnya akan menimbulkan hipoksia ginjal, sehingga merangsang pelepasan renin dan dapat terjadi hipertensi renovaskuler, 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 apparatus yuxta glomerular dan hiperfungsi sel yuxta 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 sehingga cairan ekstra selular bertambah.³

Kelainan Histopatologi Ginjal Akibat Hipertensi Sekunder

Hanya 10% penyebab hipertensi sekunder diketahui. Hampir 50% penderita hipertensi sekunder penyebabnya

karena kelainan jaringan ginjal berupa kelainan sel yuxta glomerular yang menjadi hiperaktif melepas renin, kelainan dinding renovaskular, sehingga terjadi stenosis/penyempitan hingga obstruksi pada cabang utama maupun pada cabang yang lebih kecil A. Renalis. Hal di atas terjadi karena proses aterosklerosis dan atau karena displasia. Kelainan itu akan mengakibatkan hipoksia jaringan ginjal dan akan merangsang sel yuxta glomerular untuk melepaskan renin.^{4,5,6,11}

Hipertensi sekunder juga dapat terjadi karena penyebab lain, misalnya karena kelainan pada jaringan parenkim ginjal hingga terbentuk jaringan parut, yang akan menarik arteri disekitarnya dan mengakibatkan hipoksia pada jaringan ginjal.^{1,2,4,6} Hal itu juga akan merangsang sel yuxta glomerular untuk melepas renin. Semua mekanisme di atas dapat menyebabkan hipertensi renal melalui sistem renin--angiotensin-aldosteron.¹¹

Hipertensi sekunder karena kelainan pada organ ginjal, dapat dicegah dan diobati dan tidak hanya sekedar pemberian obat anti hipertensi saja.^{15,16}

Daftar Pustaka

1. Textor SC. Renal parenchymal disease and hypertension. Diunduh dari www.kidneyatlas.org/book3/adk3-02.QXD.pdf, diunduh 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 (3):271-86
4. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (16): 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 (25): 1954-62
6. Han KH, Kim HY, Croker BP, Reungjui S, Lee SY, Kim J, Handlogten ME, Adin CA, Weiner ID. Effects of ischemia reperfusion injury on renal ammonia metabolism and the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293:F1342-54. Epub 2007 Aug 8
7. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357 (13): 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 (6): 580-91
9. Frankhauser DB. Histology of the urinary system. Diunduh dari biology. clc. uc. edu/fankhauser/ Labs/.../ Urinary_Histology.htm. diunduh Mar 2nd2007
10. Saldarriaga B, Pinto SA, Ballesteros LE. Morphological expression of the renal artery a direct anatomical study in a Colombian half-caste population. *Intl J Morphol* 2008; 26 (1): 31-8
11. Atlas SA. The rennin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm (suppl)* 2007; 13 (8): S9-20
12. Thomson SC, Blantz RC. Ions and signal transduction in the macula densa. *J Clin Invest* 2000; 106 (5): 633-5
13. Qanadli SD, Soulez G, Therase E, Nicolet V, Turpin S, Froment D, *et al.* 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 (10):872-7
15. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult to control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355 (4): 385-92
16. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346 (25):1999-2001