

KARYA AKHIR

**KORELASI GAMBARAN ULTRASONOGRAFI ARTERI
KAROTIS DAN AORTA PADA FOTO THORAX POSISI PA
DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX PADA PASIEN
HIPERTENSI**

**CORRELATION OF ULTRASONOGRAPHY OF CAROTID
AND AORTA ARTERY IN PHOTO THORAX PA POSITION
WITH RENAL RESISTIVE INDEX IN HYPERTENSION
PATIENTS**

REGI FAUZAN



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (SP-1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



**KORELASI GAMBARAN ULTRASONOGRAFI ARTERI
KAROTIS DAN AORTA PADA FOTO THORAX POSISI PA
DENGAN RENAL RESISTIVE INDEX PADA PASIEN
HIPERTENSI**

Karya Akhir

Sebagai Salah satu syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

Regi Fauzan

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)
DEPARTEMEN RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**



KARYA AKHIR**KORELASI GAMBARAN ULTRASONOGRAFI ARTERI KAROTIS
DAN AORTA PADA FOTO THORAX POSISI PA DENGAN RENAL
RESISTIVE INDEX PADA PASIEN HIPERTENSI**

Disusun dan diajukan oleh :


REGI FAUZAN

Nomor Pokok : C112216207


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir
pada tanggal 12 Mei 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat


Menyetujui :
Komisi Penasihat,


dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K)
Pembimbing Utama


Prof. DR. dr. Bachtiar Murtala Sp.Rad(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis a.n. Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas

 Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi


dr. Ujang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : **Regi Fauzan**

Nomor Mahasiswa : C112217207

Program Studi : Radiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Juli 2020

Yang menyatakan,

Regi Fauzan



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkah, rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“Korelasi Gambaran Ultrasonografi Arteri Karotis dan Aorta Pada Foto Thorax Posisi PA Dengan Renal Resistive Index Pada Pasien Hipertensi”** Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis -1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K) selaku Ketua Komisi Penasehat
2. Prof. DR. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K), selaku sekretaris Komisi Penasehat

r. dr. Burhanuddin Bahar, MSc selaku Anggota Komisi Penasehat

r. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD (K) selaku Anggota Komisi Penasehat



5. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K) M.Med.Ed selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi FK UNHAS ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K) selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K) M.Med Ed selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Dr. dr. Mirna Luis, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi RS. Universitas Hasanuddin,



dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K), dr. Junus Baan, Sp.Rad, dr. Hasanuddin, Sp.Rad(K) Onk, dr. Dario Nelwan, Sp.Rad, dr. Rafika Rauf, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir Sp.Rad, dr M. Abduh, Sp.Rad, dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad, dr Achmad Dara, Sp.Rad, dr. Sri Mulyati, Sp.Rad, dr. Taufiqquhidayat, Sp.Rad., dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad., serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar dan RSUPTN Makasar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar atas bantuan dan kerjasamanya
5. Teman terbaik angkatan Juli 2017 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan , motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
6. Kedua orang tua saya ayah handa Drs H. Tito Iriyanto M.Pd, dan Dra. Hj.Ella Suswati S.Sos, serta kedua orang tua istri saya, bapak dr.H Zainal Amiruddin Sp.A dan ibu Hj. Jumhuriyah Siata yang sangat



saya cintai dan hormati yang tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya.

7. Kepada istri saya tercinta dr.Desvita Gleditsia Amiruddin, atas segala cinta, pengorbanan, pengertian, dorongan semangat serta doa yang tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang saya dalam mengikuti pendidikan
8. Anakku terkasih dan tersayang Raisya Khadijah Zahratusitta dan Mohammad Rasyid Thariq Erdogan atas segala kesabaran dan pengorbanan, serta senantiasa menjadi penyemangat dalam menjalani tugas belajar ini.
9. Kepada kaka saya dr. Adhitya Agung Pratama Sp.A, dan adik saya Rizal Nurmaulana S.T serta segenap keluarga besar yang lainnya, atas dukungan, bantuan dan doanya.
10. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.



Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, 12 Juli 2020

Regi Fauzan



ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada ultrasonografi, kalsifikasi dan dilatasi pada arkus aorta pada foto thorax posisi PA dengan nilai *renal resistive index* menggunakan ultrasonografi duplex pada pasien hipertensi. Penelitian ini dilaksanakan di Departemen Radiologi Rumah Sakit Umum Pemerintah Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar mulai bulan Desember 2019 sampai bulan Maret 2020. Sampel sebanyak 60 pasien dengan usia ≥ 18 tahun. Metode yang digunakan adalah uji korelasi *Spearman rho*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada korelasi signifikan ($p < 0,05$) antara kalsifikasi aorta $p=0,0001$ dan nilai CIMT $p=0,0001$ dengan nilai index resistive renal bilateral. Terdapat korelasi signifikan antara pasien hipertensi riwayat dislipidemia yang disertai penebalan tunika intima media arteri karotis $p = 0,025$, kalsifikasi pada arkus aorta $p=0,001$ dan dilatasi aorta $p=0,003$ dengan nilai index resistive renal bilateral. Tidak ada korelasi antara dilatasi aorta dengan dengan nilai index resistive renal bilateral.

Kata kunci : Hipertensi, ketebalan tunika-intima arteri karotis, kalsifikasi aorta, dilatasi aorta, nilai index resistive renal.



ABSTRACT

This study aims to assess the correlation of the thickness of the tunica intima-media of the carotid artery on ultrasonography, calcification and dilatation of the aortic arch on the chest radiograph of PA position with renal resistive index values using duplex ultrasonography in hypertensive patients. This research was conducted at the Radiology Department of the Wahidin Sudirohusodo Government General Hospital in Makassar and the Hasanuddin University Education Hospital in Makassar from December 2019 to March 2020. A sample of 60 patients aged ≥ 18 years. The method used in this study is Spearman rho correlation test. The results showed that there was a significant correlation ($p < 0.05$) between aortic calcification $p = 0,0001$ and CIMT value $p = 0,0001$ with bilateral renal resistive index values. There was a significant correlation between hypertensive patients with a history of dyslipidemia accompanied by thickening of the carotid artery intima media $p = 0.025$, calcification of the aortic arch $p = 0.001$ and aortic dilatation $p = 0.003$ with bilateral renal resistive index values. There is no correlation between aortic dilation with bilateral renal resistive index values.

Keywords: Hypertension, carotid artery-intima thickness, aortic calcification, aortic dilatation, resistive renal index value.



DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
KARYA AKHIR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Hipotesis Penelitian	9
1.5 Manfaat Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Definisi hipertensi	10
2.2 Epidemiologi hipertensi	11
2.3 Faktor Risiko Hipertensi Esensial	12
2.3.A Patogenesis Hipertensi	18
2.4 Anatomi dan Histologi Pembuluh Darah Arteri	19
2.4.A Anatomi Aorta dan Arteri Karotis	19
2.4.B Histologi Pembuluh Darah Arteri	23
5 Anatomi, histologi, dan fisiologi ginjal	24
6 Vaskularisasi Ginjal	28



2.7	Persyarafan Ginjal	30
2.8	Aterosklerosis pada Arteri Karotis dan Aorta kaitannya dengan Ginjal.....	30
2.9	<i>Remodelling</i> Vaskular dan Terjadinya Aterosklerosis pada Hipertensi	33
2.10	Kalsifikasi pada pembuluh darah aorta dan Kaitannya dengan Nilai RRI ginjal	36
2.11	Dilatasi Aorta pada Pasien Hipertensi dan Kaitannya Terhadap Nilai RRI Ginjal	38
2.12	Penilaian Kalsifikasi Vaskular Berdasarkan Modalitas Radiologi	40
2.13	Pemeriksaan Ultrasonografi Arteri Karotis	42
2.13.1	Pengukuran Tunika Intima Media Arteri Karotis Menggunakan Ultrasonografi	43
2.14	Ultrasonografi Ginjal	47
2.15	<i>Renal Resistive Index (RRI)</i>	49
2.16	Hipertensi kaitannya dengan nilai RRI	51
BAB III KERANGKA PENELITIAN		54
3.1	Kerangka Teori	54
3.2	Kerangka Konsep	55
BAB IV METODE PENELITIAN		56
4.1	Desain Penelitian	56
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	56
4.3	Populasi Penelitian.....	56
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	57
4.5	Perkiraan Besaran Sampel.....	57
4.6	Cara Pengambilan Sampel	57
4.7	Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	58
4.8	Cara Kerja	59
4.8.1	Cara Pemeriksaan USG untuk Menentukan dan Mengukur IMT Arteri Karotis dan Nilai RRI	59



4.8.2	Cara Pengambilan Gambar Foto Thorax PA untuk Menentukan Dilatasi dan Kalsifikasi Aorta	61
4.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	62
4.9.1	Identifikasi Variabel	62
4.9.2	Klasifikasi Variabel	62
4.10	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	63
4.10.1	Definisi Operasional.....	63
4.10.2	Kriteria Objektif.....	64
4.11	Metode Analisis	65
4.12	Alur Penelitian	66
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		67
5.1	Hasil Penelitian.....	67
5.2	Pembahasan	77
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		83
6.1	Kesimpulan.....	83
6.2	Saran	84
DAFTAR PUSTAKA		85
LAMPIRAN		90



DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1	Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC VII	10
2	Tabel 2.2 Batasan Hipertensi Berdasarkan <i>The Joint National Commite VIII tahun 2014</i>	11
3	Tabel 2.3 penggolongan hipertensi berdasarkan <i>American Heart Association (2014)</i>	11
4	Tabel 2.4. Nilai normal KIM pada laki-laki	46
5	Tabel 2.5. Nilai normal KIM pada perempuan	46
6	Tabel 2.6 Faktor-faktor yang mempengaruhi RRI	50
7	Tabel 4.1. Nilai normal CIMT pada laki-laki	64
8	Tabel 4.2. Nilai normal CIMT pada perempuan	64
9	Tabel 5.1 Distribusi karakteristik subyek penelitian berdasarkan demografi	68
10	Tabel 5.2 Distribusi subyek penelitian berdasarkan kejadian kalsifikasi pada arkus aorta.	69
11	Tabel 5.3 Distribusi subyek penelitian berdasarkan kejadian dilatasi aorta.	69
12	Tabel 5.4 Distribusi ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada subyek penelitian.	70
13	Tabel 5.5 Distribusi nilai index renal resistive pada subyek penelitian	70
14	Tabel 5.6 Korelasi antara umur dengan dilatasi aorta, kalsifikasi arkus aorta, nilai CIMT, serta nilai RRI ginjal kanan dan kiri.	71
	Tabel 5.7 Korelasi antara jenis kelamin dengan dilatasi aorta, kalsifikasi arkus aorta, nilai CIMT, serta nilai RRI ginjal bilateral.	71



16	Tabel 5.8 Korelasi antara riwayat dislipidemia pada pasien hipertensi dengan nilai RRI ginjal bilateral.	72
17	Tabel 5.9 Korelasi riwayat dislipidemia pada hipertensi yang disertai dilatasi aorta dengan nilai RRI bilateral.	73
18	Tabel 5.10 Korelasi riwayat dislipidemia pada hipertensi disertai penebalan tunika intima media arteri karotis dengan nilai RRI bilateral.	73
19	Tabel 5.11 Korelasi riwayat dislipidemia pada hipertensi disertai kalsifikasi arkus aorta dengan nilai RRI bilateral.	74
20	Tabel 5.12 Korelasi antara kalsifikasi arkus aorta dengan nilai RRI bilateral.	74
21	Tabel 5.13 Korelasi antara dilatasi aorta dengan nilai resistive index ginjal	75
22	Tabel 5.14 Korelasi antara CIMT dengan nilai resistive index ginjal	76



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Gambar 2.1. Anatomi aorta dan arteri karotis (Gray Anatomy 1918)	22
2	Gambar 2.2. Gambaran histologik lapisan-lapisan arteri (Tortora <i>et al</i> , 2012)	24
3	Gambar 2.3 Struktur Makroanatomi ginjal (Marieb,2010)	26
4	Gambar 2.4 Proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi ginjal (Marieb, 2010)	28
5	Gambar 2.5. Jalur aliran darah pembuluh darah ginjal (Pearson Education, 2013)	30
6	Gambar 2.6. Patogenesis aterosklerosis. 1, Normal. 2, injuri endothelial disertai adhesi monosit dan platelet. 3, Migrasi monosit dan sel-sel otot polos kedalam lapisan intima. 4, Proliferasi sel otot polos dalam lapisan intima. 5, Terbentuk plak atheroma (dikutip dari Mitchell, 2010)	31
7	Gambar 2.7. Skematik beberapa komponen yang meningkatkan RRI dan efek terhadap kardiovaskular dan ginjal. (Viazi et al, 2016)	33
8	Gambar 2.8 Patofisiologi <i>remodeling vascular</i> hipertensi (Schiffrin dkk 2011).	34
9	Gambar 2.10. Pengukuran AKW menggunakan radiografi thorax dan CT Scan (Sevencan and Ozkan, 2018)	40
10	Gambar 2.11. Grading kalsifikasi arkus aorta	41
	Gambar 2.12. Pencitraan USG karotis. <i>IMT = Intima Media Thickness</i> atau Ketebalan Intima Media (KIM). <i>LD = luminal diameter</i> atau Diameter Lumen. <i>IAD =</i>	44



	<i>interadventitial diameter</i> atau diameter interadventisial (Kato, 2003)	
12	Gambar 2.14. Segmen yang potensial sebagai tempat pengukuran KIM pada arteri karotis	45
13	Gambar 2.14. Pencitraan USG arteri karotis yang memperlihatkan tunika intima-media (dikutip dari Johnson HM, 2011)	46
14	Gambar 2.15 USG longitudinal dan Transversal ginjal (EFSUMB)	48
15	Gambar 2.16 Pengukuran RI. Sample volume diletakkan pada arteri intrarenal (arcuata atau interlobar) dengan panduan Color Doppler. Kaliper kemudian diletakkan pada puncak Systole dan End Dyastole kemudian dihitung dengan formula $(PSV - EDV)/PSV$ (Viazzi et al, 2014)	49



DAFTAR SINGKATAN

AAC	: <i>Aortic Arc Calcification</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AKW	: <i>Aortic Knob Width</i>
ASE	: <i>American Society of Echocardiography</i>
AT ₁ R	: <i>Reseptor tipe 1 Ang II</i>
AT ₂ R	: <i>Reseptor tipe 2 Ang II</i>
CIMT	: <i>Carotid Intima Media Thickness</i>
CT	: <i>Computed tomografi</i>
DAMP	: <i>Damage-associated molecular patterns</i>
ERK	: <i>Extracellular regulated kinase</i>
ET	: <i>Endotelin</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
JNC VII	: <i>Joint National Committee VII</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KIM	: <i>Ketebalan intima media</i>
MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
MAPKAP kinase-2	: <i>MAPK activated protein kinase-2-2</i>
MLC	: <i>Myosin light chain</i>
MMP	: <i>Matrix metalloprotease</i>
NE	: <i>Norepinephrine</i>
PAMPS	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PRRs	: <i>Patterns-recognition receptors</i>
RAAS	: <i>Renin-angiotensin-aldosteron system</i>
RI	: <i>Resistive index</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROCK	: <i>Rho kinase</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RRI	: <i>Renal Resistive Index</i>
SPSS	: <i>Software Statistical Programme Social Science</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor-β;</i>
TIMP	: <i>Tissue inhibitor MMP</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
M/L	: <i>Media to lumen</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
NA	: <i>Natrium</i>
NO	: <i>Oksida N3itrat</i>
PA	: <i>Postero anterior</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat Rekomendasi persetujuan etik
Lampiran 2	Lembar <i>Informed consent</i>
Lampiran 3	Formulir data sampel
Lampiran 4	Rekapitulasi Data Sampel Penelitian
Lampiran 5	Curriculum vitae



BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Hipertensi adalah tekanan darah sistolik sama dengan atau diatas 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik sama dengan atau diatas 90 mmHg. (WHO, 2013). Hipertensi adalah suatu keadaan ketika tekanan darah di pembuluh darah meningkat secara kronis. Hal tersebut dapat terjadi karena jantung bekerja lebih keras memompa darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi tubuh. Kriteria hipertensi yang digunakan pada penetapan kasus merujuk pada kriteria diagnosis *Joint National Committee (JNC) VII* tahun 2003, yaitu hasil pengukuran tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. (Kemenkes RI, 2013).

Menurut *World Health Organization (WHO)* Hipertensi memberikan kontribusi untuk hampir 9,4 juta kematian akibat penyakit kardiovaskuler setiap tahun. Hal ini juga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebesar 12% dan meningkatkan risiko stroke sebesar 24% (WHO, 2013).

Hipertensi adalah faktor risiko yang kuat untuk penyakit kardiovaskular, karena meningkatkan risiko penyakit arteri koroner, gagal kongestif, stroke, gagal ginjal, dan penyakit arteri perifer. Diagnosis pengobatan kerusakan organ akhir terkait hipertensi bersama dengan an tekanan darah dapat membantu menurunkan mortalitas



kardiovaskular. Peran ginjal sebagai salah satu yang mengatur tekanan darah, dipengaruhi oleh regulasi aliran tekanan darah. Pada keadaan nefropati terkait hipertensi, disebabkan oleh hilangnya nefron secara progresif karena regulasi tekanan darah yang terganggu.

Dalam praktik klinis, salah satu indikator paling akurat dari hipertensi nefropati seperti yang terdeteksi oleh *Glomerular Filtration Rate (GFR)* dan mikroalbuminuria adalah *Renal Resistive Index (RRI)*. RRI adalah perhitungan yang digunakan untuk mengevaluasi berbagai kondisi klinis seperti penolakan allograft ginjal kronis, deteksi dan pengobatan stenosis arteri ginjal, perkembangan penyakit ginjal kronis, dan penyakit ginjal obstruktif akut dan kronis, dan pada saat yang sama hal tersebut mencerminkan perubahan pada perfusi intrarenal. RRI mencerminkan perfusi intrarenal dan merupakan indikator penting dari perubahan hemodinamik sistemik. Oleh karena itu, RRI memiliki nilai prognostik pada pasien hipertensi. Prediktor peningkatan RRI diperlukan pada pasien hipertensi untuk mengetahui derajat gangguan ginjal. (Boddi. M, 2016)

Pada beberapa dekade terakhir, evaluasi gangguan ginjal telah dilakukan dengan berbagai metode pemeriksaan termasuk *ultrasonography (USG)*, *computed tomografi (CT)*, *magnetic resonance imaging (MRI)* dan analisis biokimia. Meskipun progresivitas penyakit ginjal dapat dinilai dengan pemeriksaan biokimia rutin, seperti proteinuria, level

serum, dan penilaian grading fibrosis ginjal yang membutuhkan biopsi ginjal sebagai tindakan invasif, dianggap sebagian



pemeriksaan tersebut dinilai cukup mahal dan memiliki berbagai resiko serta tidak rutin dilakukan (Hasan; 2016)

Pemeriksaan dengan USG merupakan modalitas radiologi yang paling sering digunakan dalam mengevaluasi keadaan awal dari ginjal pasien dengan gagal ginjal kronik. USG adalah pemeriksaan yang cepat, dan tidak invasif dalam mengevaluasi morfologi dan penyakit ginjal.. Selain penilaian morfologi pemeriksaan Doppler berupa RRI juga dapat dilakukan walaupun harus memerlukan teknik dan resolusi USG yang baik. Ultrasonografi dengan color Doppler digunakan dalam penatalaksanaan penyakit ginjal kronis, pemeriksaan ultrasonografi tidak hanya memiliki kemampuan mendeteksi abnormalitas makroskopik ginjal tetapi juga mengidentifikasi perubahan aliran darah pada tingkat mikrovaskular, evaluasi vaskuler di lokasi yang berbeda pada parenkim ginjal serta dapat memberikan informasi mengenai perubahan fungsional atau struktural dalam ginjal sehingga dapat memberikan informasi diagnostik dan prognosis pasien gagal ginjal, pemeriksaan tersebut dikenal dengan pemeriksaan *Renal Resistive Index (RRI)*.(Kawai et al; 2011; Viazzi, 2014)

RRI merupakan parameter untuk mengkarakteristikan bentuk gelombang arteri dengan *Doppler* USG. Sebuah studi menunjukkan bahwa resistive index berhubungan dengan resistensi pembuluh darah. (Crutchley *et al.*,2009). Ultrasonografi *Spectral Doppler* memberikan evaluasi RRI,

pemeriksaan yang tidak invasif dan dapat dilakukan untuk mengukur *compliance* dan/atau resistensi. Pengukurannya dihitung dengan



rumus berikut: (*peak systolic velocity*-*end diastolic velocity*/*peak systolic velocity*). Nilai rata-rata dari tiga pengukuran pada setiap ginjal biasanya diambil dengan pertimbangan. Nilai RRI $0,6 \pm 01$ (rata-rata \pm SD) dianggap normal, dan nilai 0,70 dianggap sebagai batas atas normal. RRI dievaluasi pada arteri segmental atau interlobar. (Andrikou I et al, 2018).

Identifikasi kalsifikasi vaskular dapat dilakukan menggunakan ultrasonografi sebagai alat diagnostik dan prediksi risiko, dengan mengidentifikasi secara luas injuri arterial, baik *calcified plaque* maupun *non-calcified plaque*. Pemeriksaan USG arteri karotis dengan mengukur ketebalan tunika intima media merupakan pemeriksaan yang telah direkomendasikan oleh *American Society of Echocardiography (ASE)* dan *American Heart Association (AHA)* sebagai deteksi dini aterosklerosis. (Robertson et al, 2012; Simova, 2015).

Arteri karotis menjadi pilihan pengukuran ketebalan intima media (KIM) dibanding arteri lainnya karena berukuran besar, letak arteri karotis superfisial, tanpa ada struktur tulang yang menutupi ataupun bayangan udara yang menghalangi, serta jauh dari struktur yang bergerak seperti jantung. Ketebalan intima-media karotis dan plak karotis, keduanya dinilai dengan ultrasonografi, merupakan cerminan dari penyakit karotis aterosklerotik progresif, yang telah menunjukkan hubungan yang kuat dengan aterosklerosis koroner dan sistemik. Selain itu, beberapa penelitian

menunjukkan bahwa ketebalan intima media dan plak karotis dikaitkan dengan penanda awal kerusakan organ target lainnya, seperti kekakuan



arteri atau disfungsi ginjal dan kardiovaskular. Terdapat hubungan yang erat antara RRI dan tingkat keparahan aterosklerosis karotis, RRI dapat dipertimbangkan tidak hanya sebagai suatu alat prognostik dari kelainan ginjal, tetapi juga penanda perubahan vaskular sistemik (Giulio Geraci et al.2016).

Kemudian dalam pemeriksaan klinis rutin penggunaan foto konvensional dapat bermanfaat dalam melihat dan menilai kalsifikasi terutama yang rutin dilakukan yaitu foto thorax, sehingga dapat menilai kalsifikasi terutama pada *Aortic Arc Calcification (AAC)* yang praktis dilakukan dan mudah dilihat pada pemeriksaan foto thorax rutin. Kalsifikasi lengkung aorta dapat disebabkan oleh perkembangan kerusakan endotel serta peradangan pembuluh darah akibat tekanan darah tinggi. Sama seperti RRI, kalsifikasi pada arkus aorta adalah indikator penting dari peningkatan tekanan darah dan peningkatan kekakuan arteri. AAC dapat dengan mudah dideteksi selama radiografi thorax rutin, yang merupakan alat sederhana, tidak mahal, dan tersedia secara luas. Saat ini, belum ada penelitian atau laporan tentang penggunaan AAC untuk prediksi RRI. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk menyelidiki hubungan antara AAC dan RRI. (Adar A et al, 2018)

Selain kalsifikasi pada arkus aorta, penilain dilatasi dapat bermanfaat dalam deteksi pre-klinik kerusakan organ target seperti pada

skular dan juga ginjal, pada pemeriksaan *Aortic Knob Width (AKW)* yang dikenal juga dengan dilatasi knob aorta merupakan pengukuran



struktur radiografi yang dibentuk oleh lengkung aorta yang memendek dan sebagian dari aorta descending. Radiografi toraks adalah metode pencitraan praktis dan murah yang secara rutin dapat digunakan untuk mengevaluasi penyakit kardiovaskular. Hubungan antara AKW dan penyakit kardiovaskular pada pasien hipertensi telah ditunjukkan dalam banyak penelitian. Namun, tidak jelas apakah ada hubungan langsung antara AKW dan RRI atau tidak. (Sevencan et al, 2018).

Pada saat ini di Indonesia hipertensi masih merupakan penyakit tidak menular yang tertinggi dan banyak penderita yang tidak sadar akan bahaya jika sudah terjadi kerusakan target organ seperti jantung dan ginjal, sehingga penting untuk mengetahui tanda atau gejala preklinis sebelum terjadinya kerusakan lebih lanjut pada target organ. Pemeriksaan foto thorax rutin untuk melihat dilatasi dan kalsifikasi pada aorta, kemudian penebalan tunika intima-media arteri karotis pada ultrasonografi Doppler ginjal dapat sangat bermanfaat dan membantu untuk mendeteksi dini kerusakan target organ pada ginjal.

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka penulis merasa tertarik untuk melakukan penelitian tentang korelasi gambaran ultrasonografi arteri karotis dan aorta pada foto thorax posisi PA dengan nilai RRI pada pasien hipertensi. Dari penelitian ini diharapkan pemeriksaan ultrasonografi arteri karotis dan foto thorax konvensional dapat digunakan sebagai pemeriksaan

an, non invasif, cepat dan akurat dalam skrining awal terdapatnya
n ginjal pada pasien hipertensi. Penelitian ini belum pernah



dilakukan di Makassar dan di Indonesia.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Apakah ada korelasi ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada ultrasonografi, kalsifikasi dan dilatasi pada arkus aorta pada foto thorax posisi PA dengan nilai *renal resistive index* menggunakan ultrasonografi duplex pada pasien hipertensi?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum :

Menilai korelasi ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada ultrasonografi, kalsifikasi dan dilatasi pada arkus aorta pada foto thorax posisi PA dengan nilai *renal resistive index* menggunakan ultrasonografi duplex pada pasien hipertensi.

I.3.2 Tujuan Khusus :

- a. Diketuainya ketebalan tunika intima-media arteri karotis pada pasien hipertensi.
- b. Diketuainya kalsifikasi arkus aorta pada pasien hipertensi berdasarkan foto thorax posisi PA.

tahuinya dilatasi arkus aorta pada pasien hipertensi berdasarkan foto thorax posisi PA.



- d. Diketuainya nilai *renal resistive index* berdasarkan ultrasonografi pada pasien hipertensi.
- e. Menentukan korelasi umur dengan kejadian dilatasi aorta, kalsifikasi arkus aorta, penebalan tunika intima arteri karotis dengan nilai renal resistive index pada pasien hipertensi.
- f. Menentukan korelasi jenis kelamin dengan kejadian dilatasi aorta, kalsifikasi arkus aorta, penebalan tunia intima arteri karotis dengan nilai renal resistive index pada pasien hipertensi.
- g. Menentukan korelasi riwayat dislipidemia dengan kejadian dilatasi aorta, kalsifikasi arkus aorta, penebalan tunia intima arteri karotis dengan nilai renal resistive index pada pasien hipertensi.
- h. Menentukan korelasi kalsifikasi arkus aorta pada foto thorax posisi PA dengan nilai *renal resisteive index* berdasarkan ultrasonografi pada pasien hipertensi.
- i. Menentukan korelasi dilatasi aorta pada foto thorax posisi PA dengan nilai *renal resisteive index* berdasarkan ultrasonografi pada pasien hipertensi.
- j. Menentukan korelasi penebalan tunika intima arteri karotis berdasarkan ultrasonografi doppler dengan nilai *renal resisteive index* berdasarkan ultrasonografi pada pasien hipertensi.



I.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi antara ketebalan tunika intima-media arteri karotis berdasarkan ultrasonografi, dan kalsifikasi, dilatasi arkus aorta berdasarkan foto thorax posisi PA dengan nilai index renal resistive pada pasien hipertensi.

I.5 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang salah satu tanda preklinik telah terjadinya kerusakan target organ ginjal pada pasien hipertensi.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Definisi

Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah di atas ambang batas normal yaitu 120/80 mmHg. Hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis, yaitu hipertensi primer atau esensial (90% kasus hipertensi) yang penyebabnya tidak diketahui dan hipertensi sekunder (10%) yang disebabkan oleh penyakit ginjal, penyakit endokrin, penyakit jantung dan gangguan ginjal. Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada pasien berusia ≥ 18 tahun (*Joint National Committee VIII* tahun 2014).

Berdasarkan *The Joint National Commite VIII* (2014) tekanan darah dapat diklasifikasikan berdasarkan usia dan penyakit tertentu. Diantaranya adalah:

Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC VII

Kategori tekanan darah	Sistolik	Diastolik
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Prehipertensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Hipertensi stage 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensi stage 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg

(*JNC VII, 2003*)



Tabel 2.2 Batasan Hipertensi Berdasarkan *The Joint National Commite VIII tahun 2014* :

Batasan tekanan darah (mmHg)	Kategori
$\geq 150/90$ mmHg	Usia ≥ 60 tahun tanpa penyakit diabetes dan chronic kidney disease
$\geq 140/90$ mmHg	Usia 19-59 tahun tanpa penyakit penyerta
$\geq 140/90$ mmHg	Usia ≥ 18 tahun dengan penyakit ginjal
$\geq 140/90$ mmHg	Usia ≥ 18 tahun dengan penyakit diabetes

Sumber : *The Joint National Commite VIII(2014)*

Tabel 2.3 penggolongan hipertensi berdasarkan *American Heart Association (2014)*:

Kategori tekanan darah	Sistolik	Diastolik
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Prehipertensi	120-139 mmHg	80-89 mmHg
Hipertensi stage 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensi stage 2	≥ 160 mmHg	≥ 100 mmHg
Hipertensi stage 3 (keadaan gawat)	≥ 180 mmHg	≥ 110 mmHg

Sumber : *American Heart Association (2014)*

II.2 Epidemiologi

Data *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014* dari WHO, menyebutkan 40% negara ekonomi berkembang memiliki penderita hipertensi, sedangkan negara maju hanya 35%. Kawasan Asia Tenggara,

36% orang dewasa yang menderita hipertensi dan telah
 tuh 1,5 juta orang setiap tahunnya. Jumlah penderita hipertensi
 us meningkat tajam, diprediksikan pada tahun 2025 sekitar 29%



atau sekitar 1,6 miliar orang dewasa di seluruh dunia menderita hipertensi (Kemenkes RI, 2013). Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018 prevalensi hipertensi di Indonesia yang didapat melalui pengukuran pada umur ≥ 18 tahun sebesar 34,1 % meningkat dibandingkan tahun 2013 sebesar 25,8 %. (Kemenkes RI, 2018)

II.3 Faktor risiko hipertensi esensial

Hipertensi adalah keadaan sistem vaskular di mana seluruh pembuluh darah diatur pada tingkat tertentu pada setiap orang. Hipertensi esensial mempengaruhi 95% pasien hipertensi yang tidak memiliki penyebab yang dapat diidentifikasi. Berbagai faktor risiko terkait dengan hipertensi adalah obesitas, sensitivitas garam, genetika, apnea tidur obstruktif, resistensi insulin, aktivitas simpatis berlebihan, dll. Hipertensi primer merupakan penyakit yang bukan hanya disebabkan oleh satu macam mekanisme, akan tetapi bersifat multi-faktorial, yang timbul akibat dari interaksi dari berbagai macam faktor risiko. (Kaplan 2010). Meskipun ada beberapa faktor risiko, patofisiologi hipertensi tetap ambigu tetapi kejadiannya terus meningkat, beberapa faktor mekanisme yang berperan pada hipertensi:

a) Genetik

Riwayat hipertensi pada orang tua meningkatkan risiko perkembangan hipertensi pada anak terutama jika kedua orang tuanya hipertensi. Berbagai penelitian telah menyarankan bahwa riwayat hipertensi, 60% berhubungan dengan adanya riwayat pada keluarga dan 40% berhubungan dengan lingkungan. Jaringan



kompleks jalur interaksi yang melibatkan ginjal, saraf, endokrin, vaskular, dan mekanisme lainnya mengendalikan penentu utama tekanan darah - curah jantung dan total resistensi perifer. Beberapa gen dalam masing-masing sistem ini berkontribusi pada fungsi khusus yang mengatur tekanan darah (Saxena dkk, 2018).

b) Overaktifitas sistem simpatetik nervus

Peningkatan aktivitas simpatis yang berhubungan dengan peningkatan denyut jantung, curah jantung, resistensi perifer, kadar *norepinephrine (NE)* plasma dan urin (atau *adrenalin*), spillover NE regional, dan pelepasan saraf simpatis postganglionik perifer. Mekanisme sentral dan perifer terlibat dalam peningkatan aktivitas simpatis. Stres emosional dan fisik mengaktifkan aktivitas simpato-adrenal dan meningkatkan tekanan darah. Pada awalnya terjadi peningkatan denyut jantung, curah jantung, kadar NE plasma dan urin, berlebihnya NE di tingkat regional, rangsangan saraf simpatis post ganglion dan reseptor α -adrenergik menyebabkan vasokonstriksi di sirkulasi perifer (Saxena dkk, 2018).

c) Mekanisme renal : intake natrium berlebih – tekanan – natriuresis

Mekanisme ini menunjukkan bahwa cacat dasar pada hipertensi adalah ketidakmampuan ginjal untuk mengeluarkan kelebihan natrium yang dipaksakan oleh diet tinggi garam. Dalam beberapa penelitian, pengurangan asupan garam dikaitkan dengan penurunan tekanan



darah. Asupan garam meningkatkan tekanan darah melalui mekanisme yang bergantung pada volume (Kaplan 2010) :

- Volume mekanisme dependen : autoregulasi dan produksi dari *endogenous quabain-like steroids*.
- Volume mekanisme independent : efek SSP yang dimediasi oleh angiotensin dan peningkatan aktivitas simpatetik.

Pada orang normotensif, dengan asupan garam tinggi / peningkatan tekanan darah, ekskresi natrium dan air ginjal meningkat, membawa volume cairan dan karenanya mengembalikan tekanan darah menjadi normal, yaitu tekanan tinggi menghasilkan lebih banyak ekskresi natrium dan air - fenomena tekanan-natriuresis mempertahankan keseimbangan natrium dengan mengorbankan peningkatan tekanan arteri). Mekanisme ini melibatkan peningkatan halus pada filtrasi glomerulus dan penurunan kapasitas penyerapan tubulus ginjal. Ditemukan bahwa pada pasien dengan hipertensi primer ada pengaturan ulang kurva ekskresi tekanan-natrium yang mencegah BP untuk kembali normal (Saxena dkk, 2018).

d) Mekanisme vaskular : jalur disfungsi sel endotel dan nitrit oksida

Endotelium pembuluh darah yang sehat menghasilkan oksida nitrat al (*relaxing*) (NO) dan endotelin (ET) (terutama yang ngkonstriksi), yang merupakan pengatur utama tonus pembuluh ah dan tekanan darah. Pada hipertensi, ditemukan bahwa terdapat



disfungsi endotel yang ditandai oleh gangguan pelepasan faktor derivat relaksasi endotel (NO, faktor hiperpolarisasi turunan endotel) dan peningkatan pelepasan derivat konstrikting endotel, proinflamasi, pro trombotik, dan faktor pertumbuhan. Yang terakhir termasuk endotelin, tromboksan, dan transformasi faktor pertumbuhan-B. Dengan demikian, jalur NO dianggap sebagai salah satu mekanisme pengaturan paling penting yang melindungi terhadap hipertensi, dan defisiensi NO dianggap berkontribusi terhadap hipertensi. Inaktivasi NO oleh superoksida dan *reactive oxygen species (ROS)* terjadi pada pasien dengan hipertensi. Selain itu, beberapa *growth factors* diproduksi di endotelium vaskular; masing-masing memainkan peran penting dalam atherogenesis dan kerusakan organ target. Faktor-faktor ini termasuk faktor pertumbuhan turunan trombosit, faktor pertumbuhan fibroblast, dan faktor pertumbuhan insulin. *Endothelin* adalah peptida vasoaktif kuat yang diproduksi oleh sel-sel endotel yang memiliki sifat vasokonstriktor dan vasodilator. Aktivasi ET-1 kronis (endotelin-1) reseptor ETA di ginjal seharusnya memainkan peran utama dalam patogenesis hipertensi. Dengan demikian, fungsi endotel sangat penting untuk kesehatan pembuluh darah dan merupakan pertahanan utama terhadap aterosklerosis dan hipertensi (Saxena dkk, 2018).



mekanisme hormonal : *Renin-angiotensin-aldosteron system*
(RAAS)

Renin adalah enzim yang bersirkulasi (protease) yang berpartisipasi dalam mempertahankan volume ekstraseluler dan vasokonstriksi arteri. Renin memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Enzim pengonversi Angiotensin memecah angiotensin I menjadi angiotensin II (Ang II), peptida yang paling vasoaktif dan merupakan konstriktor poten dari semua pembuluh darah. Kerjanya pada otot arteri, meningkatkan resistensi perifer, dan meningkatkan tekanan darah. Molekul ini memiliki efek penahan natrium secara langsung dengan meningkatkan aktivitas penukar Na^+ / H^+ dan Na^+ / K^+ ATPase dalam tubulus proksimal, transportasi $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ di loop Henley, dan beberapa transporter ion di nefron distal dan kolekting tubulus. Angiotensin II juga menghasilkan pelepasan aldosteron melalui kelenjar adrenal, yang merangsang sel-sel epitel ginjal untuk meningkatkan reabsorpsi garam dan air, yang menyebabkan peningkatan volume darah dan peningkatan tekanan darah. Peningkatan kadar renin ditemukan pada pasien dengan hipertensi dan diduga menyebabkan hipertensi (Saxena dkk, 2018).

f) Resistensi insulin dan hipertensi : sindrom metabolik

Dalam beberapa penelitian sebelumnya telah dikemukakan bahwa ditemukan adanya hubungan antara stress kronis dan diabetes.

anyaya stres kronis, peningkatan aktivitas basal simpatik, dan diabetes. Dikatakan bahwa peningkatan aktivitas simpatik dikaitkan dengan resistensi insulin melalui stimulasi reseptor alfa-1 di hati dan



otot dan penghambatan pelepasan insulin melalui reseptor alfa-2 di pankreas. Resistensi insulin (hiperinsulinemia) adalah ciri khas sindrom metabolik. Insulin dapat meningkatkan tekanan darah melalui beberapa mekanisme: peningkatan reabsorpsi natrium ginjal, aktivasi sistem saraf simpatis, perubahan transpor ion trans-membran, dan hipertrofi pembuluh darah resisten. Resistensi insulin juga terkait dengan obesitas, dislipidemia yang mendukung aterosklerosis, kekakuan pembuluh darah, dan pengembangan hipertensi lebih lanjut. Hipertensi dapat menyebabkan resistensi insulin dengan mengubah pengiriman insulin dan glukosa ke sel-sel otot rangka, yang mengakibatkan gangguan pengambilan glukosa. Patogenesis umum untuk resistensi insulin dan hipertensi dapat berupa aktivasi sistem saraf simpatis yang mungkin merupakan suatu penyebab utama (Saxena dkk, 2018)

g) Jenis kelamin

Laki-laki seharusnya memiliki tekanan darah yang jauh lebih tinggi daripada perempuan usia premenopause. Androgen dapat berkontribusi terhadap vasokonstriksi dan hipertensi dengan meningkatkan regulasi pada ekspresi tromboksan A₂, NE, ekspresi Angiotensin II, dan aksi endotel. Estrogen eksogen sebagai pil kontrasepsi pada wanita premenopause atau sebagai terapi penggantian hormon pada wanita pascamenopause dapat meningkatkan tekanan darah (Saxena dkk, 2018).

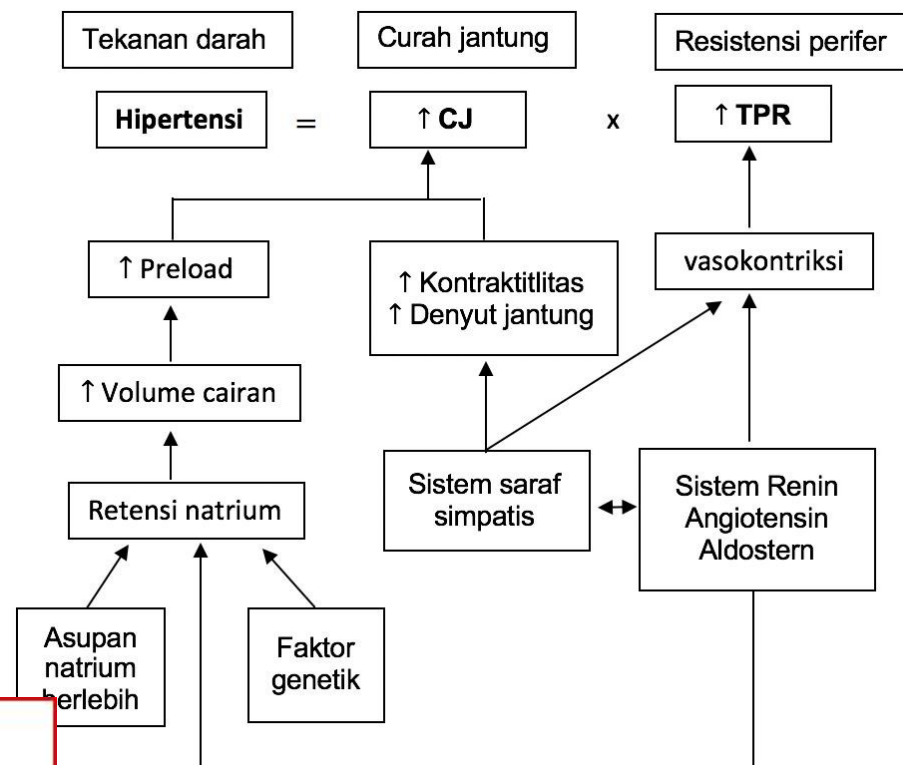


II.3.A Patogenesis hipertensi

Penyebab-penyebab hipertensi ternyata sangat banyak. Tidak bisa diterangkan hanya dengan satu faktor penyebab. Memang betul pada akhirnya kesemuanya itu akan menyangkut kendali Natrium (NA) di ginjal sehingga tekanan darah meningkat (Kaplan 2010).

Ada empat faktor yang mendominasi terjadinya hipertensi, yaitu :

1. Peran volume intravascular
2. Peran kendali saraf autonom
3. Peran *renin angiotensin aldosterone (RAA)*
4. Peran dinding vascular pembuluh darah



Gambar 1.1 Patogenesis hipertensi menurut Kaplan



II.4 Anatomi dan Histologi Pembuluh Darah Arteri

II.4.A Anatomi Aorta dan Arteri Karotis

Aorta adalah pembuluh darah besar (*main trunk*) yang berfungsi membawa darah teroksigenasi ke berbagai jaringan dalam tubuh untuk kebutuhan nutrisi. Diameter aorta sekitar 3 cm, dan setelah naik (*ascending*) untuk jarak yang pendek, ia melengkung (*arch*) ke belakang dan ke sisi kiri, tepat pada pangkal paru kiri, kemudian turun (*descending*) dalam thorax pada sisi kiri columna vertebralis, masuk rongga abdomen lewat hiatus diafragmatikus, dimana diameternya mulai berkurang (1,75 cm), setingkat dengan vertebra lumbalis ke IV, kemudian bercabang menjadi arteri iliaca comunis dekstra dan sinistra. Dari uraian diatas maka aorta dapat dipisahkan menjadi beberapa bagian: aorta asenden, arkus aorta, dan aorta descenden yang dibagi lagi menjadi aorta thoracica dan aorta abdominalis (Gray,1918).

- Aorta Asenden

Aorta ascenden memiliki panjang sekitar 5 cm, menyusun bagian atas dari basis ventrikel kiri, setinggi batas bawah kartilago kosta ke III dibelakang kiri pertengahan sternum; aorta ascenden melintas keatas secara oblik, kedepan, dan kekanan, searah aksis jantung, setinggi batas atas dari kartilago kosta ke II. Pada pangkal asalnya, berlawanan dengan segmen valvula aortikus, terdapat tiga dilatasi kecil disebut sinus aortikus.

Di pertemuan aorta ascenden dengan arcus aorta kaliber pembuluh meningkat, karena *bulging* dinding kanannya. Segmen dilatasi ini



disebut bulbus aortikus, dan pada potongan transversal menunjukkan bentuk yang oval. Aorta ascenden terdapat dalam pericardium (Gray,1918).

- Arkus Aorta

Arkus aorta dimulai setinggi batas atas artikulasi sternokostalis ke II pada sisi kanannya, dan berjalan keatas, kebelakang, dan ke kiri di depan trakea; kemudian mengarah ke belakang pada sisi kiri trakea dan akhirnya turun lewat sisi kiri tubuh pada setinggi vertebra thoracic ke IV, pada batas bawahnya dan kemudian berlanjut menjadi aorta descenden. Kemudian terbentuk dua kurvatura: pertama melengkung keatas dan yang kedua dimana ia melengkung kedepan dan kekiri. Batas atasnya kira-kira 2,5 cm dibawah batas superior manubrium sterni (Gray,1918).

- Aorta Desenden (Dibagi menjadi 2 bagian torakalis dan abdominalis)

- a. Aorta Torakalis : Terdapat dalam cavum mediastinum posterior.

Dimulai pada batas bawah dari vertebra thoracic ke IV dimana ia merupakan lanjutan dari arcus aorta, dan berakhir di depan batas bawah dari vertebra thoracic ke XII pada hiatus aorticus diafragma. Awalnya berada di sisi kiri kolumna vertebralis, mendekati garis tengah saat turun dan saat terminasinya berada tepat didepan kolumna vertebralis (Gray,1918).

- b. Aorta Abdominalis : Dimulai pada hiatus aortikus diafragma,

didepan batas bawah dari korpus vertebrae thoracic terakhir, dan, turun didepan kolumna vertebralis, berakhir pada korpus vertebra lumbalis ke IV, sedikit kekiri dari garis tengah tubuh,



kemudian terbagi menjadi dua arteri iliaca comunis. Aorta semakin berkurang ukurannya dengan semakin banyak ia mempercabangkan pembuluh darah (Gray,1918)

- Arteri karotis

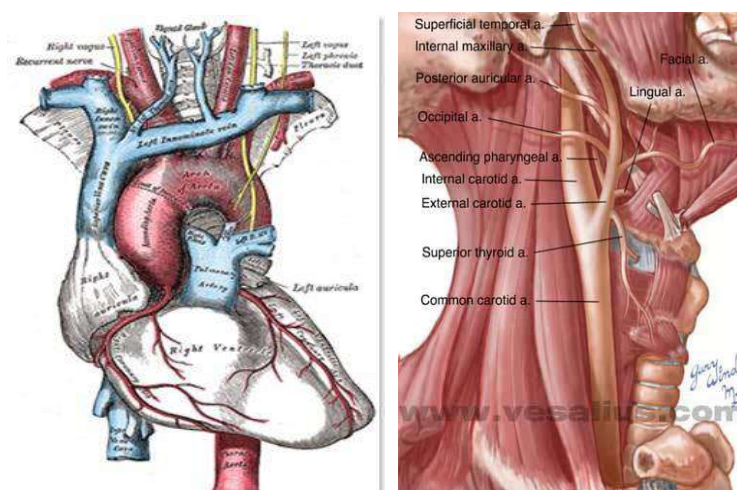
Arkus aorta mempercabangkan truncus brachiocephalicus (arteri innominata), arteri komunis sinistra dan arteri subclavia sinistra. Selanjutnya arteri innominata bercabang menjadi arteri subclavia dextra dan arteri karotis komunis dextra. Arteri karotis komunis mempunyai kaliber $6,3 \pm 0,9$ mm, berjalan vertikal masuk kedalam *trigonum caroticum*, berjalan di posterolateral kelenjar thyroid dan posterior otot sternocleidomastoideus.

Bersama dengan vena jugularis interna dan nervus vagus, arteri karotis komunis dibungkus oleh *carotid sheath* dan setinggi tepi atas kartilago tiroid bercabang membentuk *bifurcatio* pada level corpus vertebra C4 menjadi arteri karotis interna dan arteri karotis eksterna. Ujung terminal arteri karotis komunis atau pangkal arteri karotis interna membentuk suatu pelebaran yang disebut sinus karotikus atau bulbus karotis. (Marrini *et al*, 2001) Arteri karotis eksterna mempunyai lumen kecil : $4,1 \pm 0,6$ mm, terletak disebelah medioanterior dari arteri karotis eksterna. Arteri ini mempunyai banyak percabangan di regio colli dan fungsi utamanya adalah mensuplai darah pada struktur ekstrakranial. Arteri karotis interna mempunyai lumen cukup besar : $4,8 \pm 0,7$ mm, berjalan vertical ke cranial melewati canalis caroticum

edalam cavum cranii. Arteri ini tidak memberi percabangan di regio arteri karotis interna dalam perjalanannya dibagi menjadi pars



cervicalis, pars petrosa, pars cavernosa, dan pars cerebralis. Ujung terminalnya berakhir sebagai arteri cerebri media, arteri cerebri anterior dan ramus communicans posterior. (Marrini et al, 2001)



Gambar 2.1. Anatomi aorta dan arteri karotis (Gray Anatomy 1918)

II.4.B Histologi Pembuluh Darah Arteri

Dinding arteri terdiri dari lapisan konsentrik tempat sel-sel endotel, sel-sel otot polos dan matriks ekstrasel dengan serabut elastik dan kolagen yang dapat terlihat dengan jelas. Seperti yang diperlihatkan pada gambar 2.2, ketiga lapisan tersebut adalah (Brown, 2005; Junquiera, 1992; Tortora, 2012) :

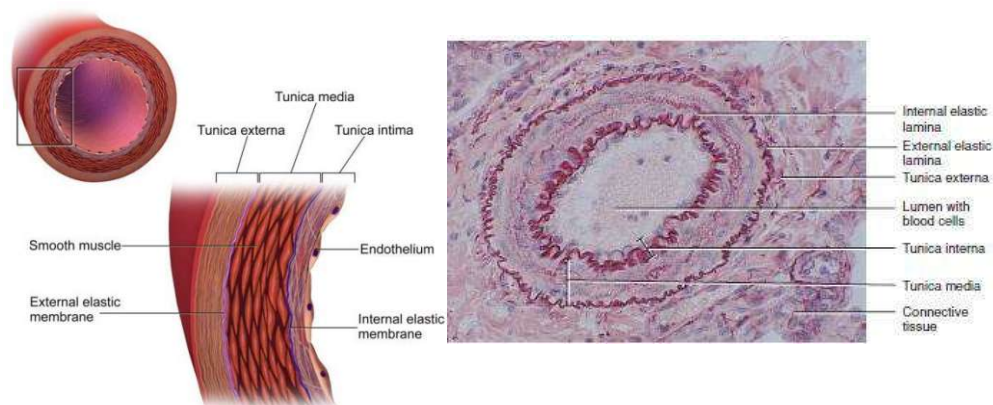
1. Lapisan intima (tunika intima), terdiri atas sel-sel endotel yang membatasi arteri dan merupakan satu-satunya bagian dinding pembuluh darah yang berinteraksi dengan komponen darah. Di bawah dari lapisan endotel adalah lapisan subendotel, terdiri atas ringan penyambung jarang halus yang kadang-kadang mengandung



otot polos. Lapisan intima melindungi lapisan media dari komponen-komponen darah. Beberapa hal penting mengenai endotel :

- a. Mengandung reseptor untuk LDL-C dan bekerja sebagai sawar permeabilitas yang sangat selektif.
 - b. Memberikan permukaan nontrombogenik oleh lapisan heparin dan oleh sekresi PGI₂ (vasodilator kuat dan inhibitor agregasi trombosit) serta oleh sekresi plasminogen.
 - c. Mensekresi oksida nitrat (suatu vasodilator kuat)
2. Berinteraksi dengan trombosit, monosit, makrofag, limfosit T, dan sel-sel otot polos melalui berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan
 3. Lapisan media (tunika media), merupakan bagian otot dinding arteri dan terdiri atas sel-sel otot polos, kolagen dan elastic. Lapisan media bertanggung jawab atas kontraktilitas dan kerja pembuluh darah.
 4. Lapisan adventitia (tunika externa), merupakan lapisan terluar dinding pembuluh darah dan terdiri atas sebagian sel-sel otot polos dan fibroblast. Lapisan ini juga mengandung vasa vasorum, yaitu pembuluh darah kecil yang menghantarkan suplai darah ke dinding pembuluh darah.





Gambar 2.2. Gambaran histologik lapisan-lapisan arteri (Tortora *et al*, 2012)

II.5 Anatomi, histologi dan fisiologi ginjal

Pada orang dewasa, panjang ginjal sekitar 9 -12 cm, lebar sekitar 4-6 cm, tebal 3-5 cm dan mempunyai berat sekitar 150 gram ginjal kanan terletak sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri karena tertekan oleh hati. Kutub atas ginjal kanan terletak setinggi CV Th XII dan ginjal kiri setinggi CV Th XI dan kutub bawah setinggi CV L III (Baxter, 2005).

Terdapat tiga lapisan pelindung disekitar ginjal :

1. Fascia renalis, lapisan terluar yang terdiri dari jaringan konektif fibrous padat yang menutupi ginjal dan kelenjar adrenal terhadap struktur sekitarnya.
2. Kapsul lemak perirenal, kumpulan lemak yang melindungi ginjal dan sebagai bantalan ginjal.
3. Kapsul fibrous, kapsul transparan yang mencegah infeksi disekitar ginjalnya dari penyebaran ke ginjal.

Ginjal merupakan bagian dari sistem urinarius yang terletak di retroperitoneum pada dinding belakang abdomen, kedua sisi



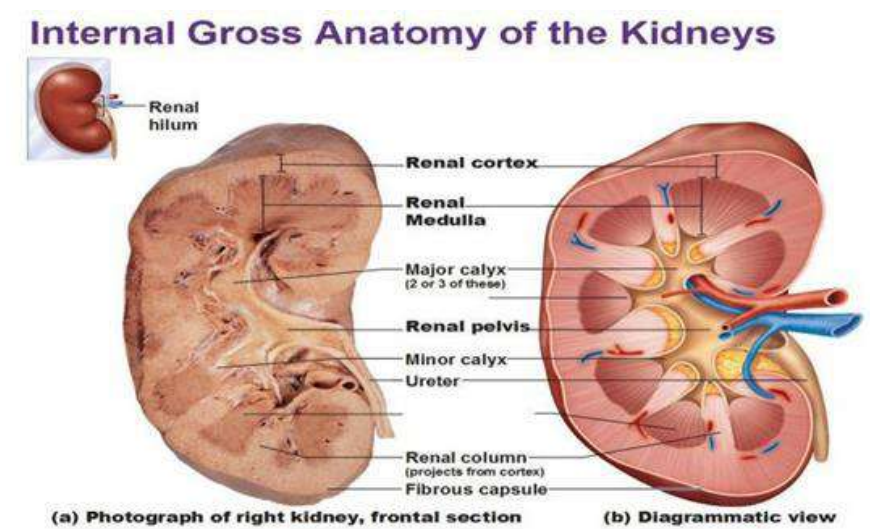
columna vertebralis. Ginjal mempunyai facies anterior dan facies posterior, margo medialis dan margo lateralis, serta polus superior dan polus inferior. Sinus renalis berisi pelvis renalis, calices, pembuluh darah, serabut saraf dan sedikit jaringan lemak. Pembuluh darah dan ureter akan masuk atau keluar ginjal melalui hilum renale. (Wibowo DS dan Paryana 2007).

Struktur anatomi ginjal adalah sebagai berikut :

- Kapsul ginjal : jaringan fibroconective yang membungkus kortex ginjal
- Kortex ginjal : lapisan terluar yang mengelilingi medulla ginjal dan terdiri dari nefron (unit filtrasi) dan tubulus ginjal.
- Medulla ginjal : lapisan sebelah dalam (biasanya tampak lebih gelap, terdiri dari tubulus ginjal dan ductus collecting yang membawa hasil filtrasi ke calyx minor.
- Calyx minor: struktur yang menerima urine dari ductus collecting dari renal pyramid, tiap calyx minor terdapat 1-2 papil ginjal yang merupakan muara kurang lebih 12 duktus papillaris .
- Calyx mayor: struktur tempat drainase beberapa calyx minor, tiap calyx mayor terbagi menjadi 3-4 calyx minor.
- Pelvis renalis: struktur dimana beberapa calyx mayor bersatu, mengalirkan urine ke ureter proximal. Terdiri dari 2-3 calyx mayor.



- Hilum: aspek medial dari masing-masing ginjal, dimana pelvis renalis keluar dari ginjal dan dimana pembuluh darah, nervus dan lymphatics keluar atau masuk ke ginjal.



Gambar 2.3 Struktur Makroanatomi ginjal (Marieb,2010)

Komponen spesifik ginjal adalah nefron, *collecting duct* dan mikrovaskular. Pada korteks ginjal terdapat satu juta nefron yang bertanggung jawab untuk purifikasi dan filtrasi darah. Nefron merupakan sistem filtrasi di dalam ginjal yang bertanggung jawab terhadap reabsorpsi air dan garam. Sistem ini membantu meregulasi jumlah cairan, garam, glukosa, urea dan mineral lain dalam tubuh.

Setiap nefron mempunyai dua komponen utama yaitu : (Kasper,2005; Scanton,2007) :

1. Glomerulus

Glomerulus (kapiler glomerulus) dilalui sejumlah cairan yang di filtrasi dari darah, tersusun dari suatu jaringan kapiler bercabang dan

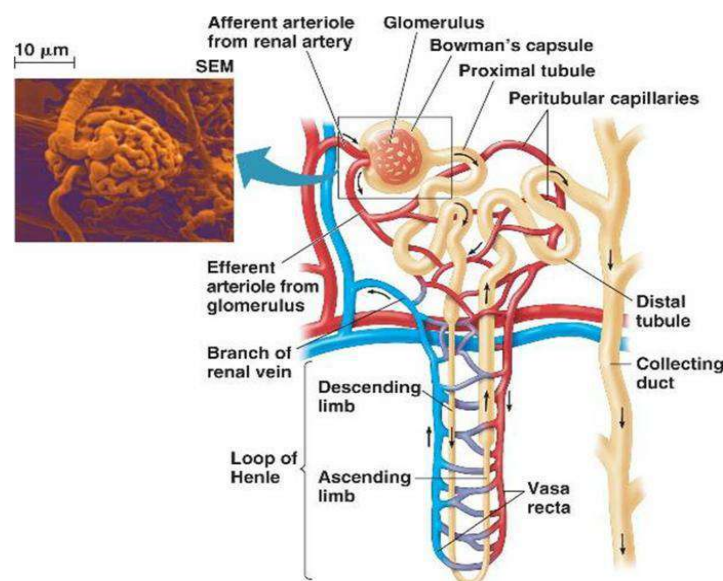


beranastomosis yang mempunyai tekanan hidrostatis tinggi jika dibandingkan dengan jaringan kapiler lainnya yaitu 60 mmHg.

2. Tubulus

Merupakan saluran panjang yang mengubah cairan yang telah difiltrasi menjadi urin dan dialirkan keluar menuju ginjal. Komponen tubulus terdiri dari setiap nefron, suatu saluran berongga berisi cairan yang terbentuk dari satu lapisan sel epitel gepeng. (Kasper,2006)

Setelah melewati tubulus distalis, cairan mengalir ke dalam tubulus rectus dan tubulus coligentes cortical. Duktus-duktus coligentes cortical bergabung menjadi ductus coligentes medular yang kemudian bergabung menjadi duktus yang lebih besar dan akhirnya mengalir menuju pelvis renalis melalui ujung papilla renal (Kasper,2005; Scanlon,2007)



Gambar 2.4 : Proses filtrasi, reabsorpsi dan sekresi ginjal (Marieb, 2010)



Fungsi utama ginjal adalah menyaring darah dan mengeluarkan zat sisa hasil proses dalam tubuh melalui pembentukan urin. Ginjal mampu menyaring 1200 liter darah sehari. Terdapat tiga proses dasar yang berperan dalam pembentukan urin: filtrasi glomerulus, reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus (Kasper, 2005)

II.6 Vaskularisasi ginjal

Arteri renalis berasal dari aorta abdominalis yang dipercabangkan setinggi vertebra lumbalis pertama atau kedua disebelah bawah atau inferior terhadap percabangan arteri mesenterica superior. Arteri sebelah kanan berjalan di belakang vena cava inferior. Setiap arteri renalis akan bercabang menjadi lima buah arteri segmentalis di dekat hilum renalis. Berdasarkan distribusi arteri terdapat lima segmen yang diurus oleh masing-masing arteri segmentalis tersebut yaitu segmen apicalis, segmen superior, segmen medius, segmen inferior dan segmen posterior. Cabang pertama arteri segmentalis tersebut disebut arteri lobaris yang kemudian bercabang lagi menjadi arteri interlobaris. Arteri interlobaris berjalan disepanjang sisi pyramid renalis, yang kemudian bercabang menjadi arteri arcuata yang berjalan melengkung pada peralihan medulla dengan korteks renalis. Dari arteri arkuata terbentuk arteri interlobularis yang berjalan kearah kapsula renalis. Arteri ini kemudian memberi cabang aferen yang akan membentuk glomerulus. Dari glomerulus selanjutnya terbentuk

eferen (Lorraine, 1995).

cabang-cabang arteriola eferen kemudian bercabang membentuk

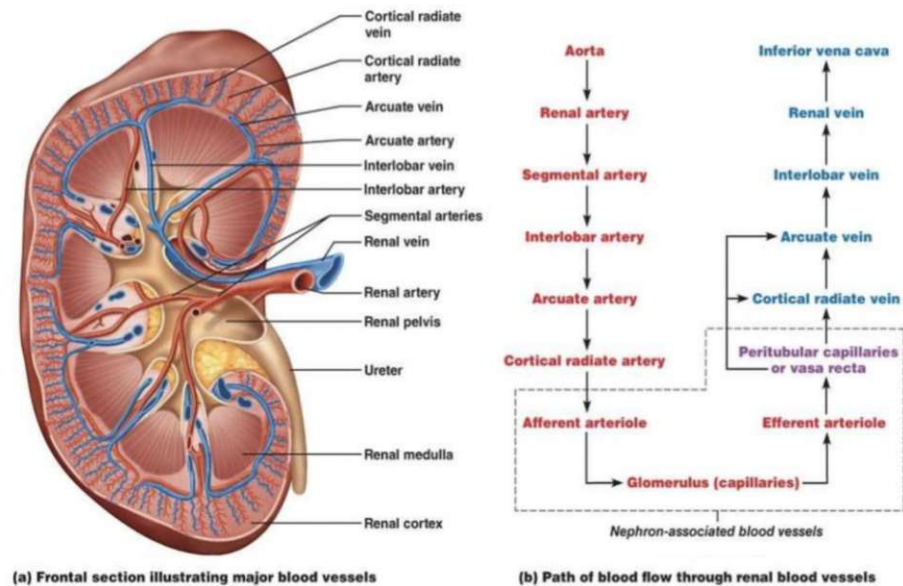


sistem portal kapiler yang mengelilingi tubulus dan disebut kapiler peritubular, Darah yang mengalir melalui sistem portal akan ini akan dialirkan ke dalam jalinan vena selanjutnya menuju vena interlobularis, vena arcuata, vena interlobaris dan vena renalis dan akhirnya mencapai vena cava inferior.(Lorraine, 1995)

Ginjal dilalui oleh sekitar 1.200 ml darah permenit, suatu volume yang sama dengan 20 sampai 25 persen curah jantung (5.000/ml permenit). Sifat khusus aliran darah ginjal adalah autoregulasi aliran darah melalui ginjal. Arteriol eferen mempunyai kapasitas intrinsik yang dapat merubah resistensinya sebagai respons terhadap perubahan tekanan darah arteria, dengan demikian mempertahankan aliran darah dan filtrasi glomerulus tetap konstan, Fungsi ini efektif pada tekanan arteria antara 80–180 mmHg. Hasilnya adalah dapat mencegah terjadinya perubahan yang besar pada eksresi air. Tetapi dalam kondisi –kondisi tertentu autoregulasi ini dapat tidak berfungsi, meskipun tekanan arteria, masih dalam batas autoregulasi.

Saraf-saraf renal dapat menyebabkan vasokonstriksi pada keadaan darurat dengan demikian mengalirkan darah dari ginjal ke jantung. Lorraine, 1995)





Gambar 2.5. Jalur aliran darah pembuluh darah ginjal (Pearson Education, 2013)

II.7 Persyarafan Ginjal

Ginjal memiliki saraf simpatis dan parasimpatis. Untuk persarafan simpatis, ginjal melalui segmen Th10-L1 atau L2, melalui n.splanchnic mayor, n.lumbalis. Sedangkan persarafan simpatis melalui n.Vagus. (Kasper,2005)

II.8 Aterosklerosis pada arteri karotis dan aorta kaitannya dengan ginjal

Arteri elastis besar (seperti aorta, karotis dan iliaka), dan arteri dengan ketebalan muscular sedang sampai besar (seperti koroner dan poplitea) merupakan target utama terbentuknya aterosklerosis. Manifestasi

utama adanya aterosklerosis adalah infark miokard, infark serebral aneurisma aorta dan penyakit arteri perifer (ganggren pada kaki).



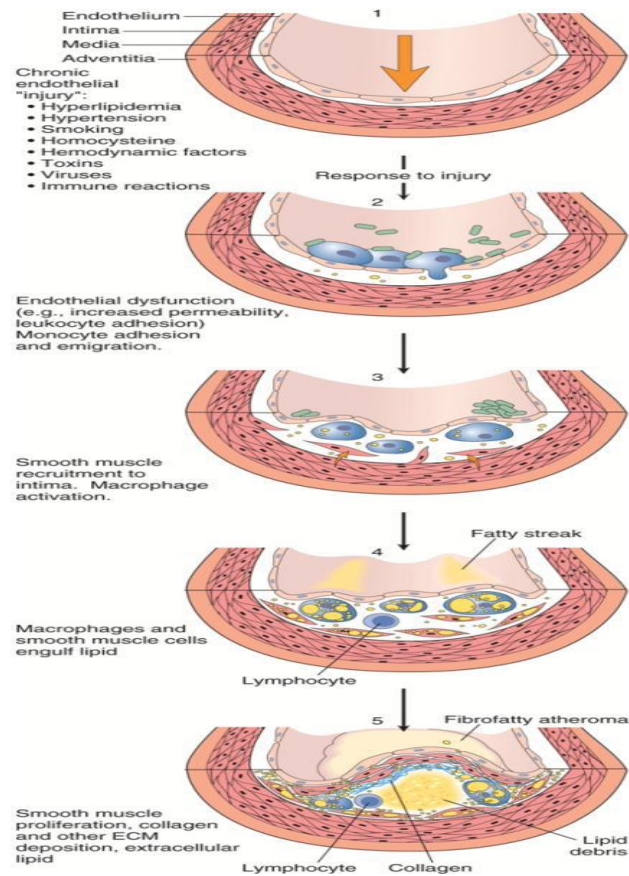
(Mitchell, 2010).

Arteriosklerosis secara harfiah adalah pengerasan dari arteri, merupakan suatu terminologi generik yang menggambarkan penebalan dinding arteri dan kehilangan elastisitasnya. Terdapat tiga bentuk dengan manifestasi klinis dan patologik yang berbeda dari arteriosklerosis yaitu :

- Arteriolosklerosis, mengenai arteri kecil dan arteriole, yang sering menyebabkan iskemik perifer
- Sklerosis medial *Monckeberg*, yang ditandai adanya deposit kalsium pada lapisan media (muscular) sehingga menyebabkan kekakuan arteri
- Aterosklerosis, yang ditandai pembentukan atheroma (plak aterosklerosis) pada lapisan intima dinding arteri

Patogenesis aterosklerosis diawali dari injuri endothelial yang mana menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, adhesi lekosit dan thrombosis. Selanjutnya terjadi akumulasi lipoprotein (terutama LDL) dalam dinding arteri. Terjadi adhesi monosit ke endothelium diikuti migrasi kedalam lapisan intima dan transformasi kedalam *macrophages* dan *foam cells*. Kemudian terjadi adhesi *platelet* dan proliferasi sel-sel otot halus. Proses selanjutnya adalah terjadi akumulasi *lipid* baik di ekstraselular maupun intraselular (gambar 2.6). (Mitchell, 2010)





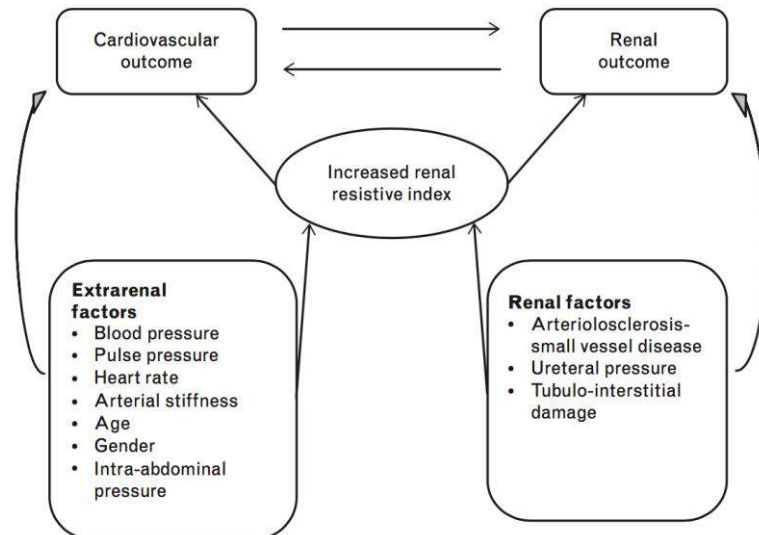
Gambar 2.6. Patogenesis aterosklerosis. 1, Normal. 2, injuri endothelial disertai adhesi monosit dan platelet. 3, Migrasi monosit dan sel-sel otot polos kedalam lapisan intima. 4, Proliferasi sel otot polos dalam lapisan intima. 5, Terbentuk plak atheroma (dikutip dari Mitchell, 2010)

Penelitian Viazi et al. Terjadi perubahan reversibel dan irreversible, untuk reversible terjadi perubahan fungsi pada sirkulasi renal berupa aktifasi simpatetik, autoregulasi dan pelepasan *nitric oxide*, sedangkan pada irreversible adanya arteriosclerosis dan/atau fibrosis pada tubular-interstitium. Pada level ginjal, peningkatan RRI menjadi tanda adanya sedikit penurunan pada GFR dan/atau adanya microalbuminuria, untuk level

, ketika terjadi peningkatan impedansi aliran darah ginjal terjadi



perubahan sistemik yaitu hipertrofi ventrikel kiri dan awal pembentukan atherosclerosis pada karotis.



Gambar 2.7. Skematik beberapa komponen yang meningkatkan RRI dan efek terhadap kardiovaskular dan ginjal. (Viazi et al, 2016)

II.9 Remodelling vaskular dan terjadinya aterosklerosis pada hipertensi

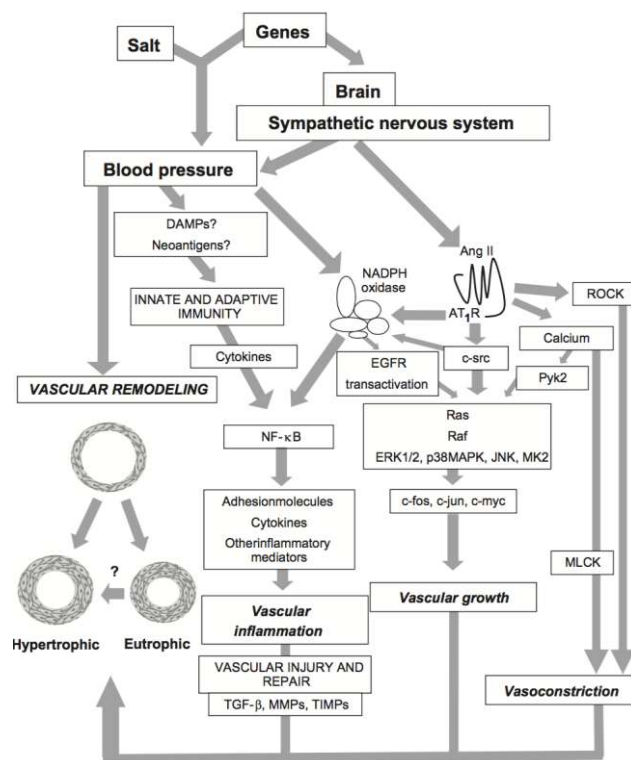
Hipertensi berkaitan dengan perubahan struktur pada pembuluh darah akibat tekanan tinggi yang berupa pengurangan diameter lumen. Perubahan ini terjadi dominan pada rasio *media to lumen* (M/L) yang menyebabkan perubahan dinding pembuluh darah karena peningkatan jaringan otot polos pada tunika media. (Renna NF dkk, 2013)

Selain itu, pembuluh darah juga terpapar oleh dua jenis mekanisme yaitu *shear stress* dan tekanan siklik pada dinding pembuluh darah.

shear stress memengaruhi sel endotelial secara predominan sehingga disfungsi endotel dan merupakan awal mekanisme terjadinya



aterosklerosis. Tekanan siklik pada dinding pembuluh darah juga memfasilitasi migrasi sel respon inflamasi ke dalam pembuluh darah dan membantu transformasi makrofag menjadi sel *foam* sehingga terbentuk plak aterosklerosis. (Safar dkk, 2011).



Gambar 2.8 Patofisiologi remodeling vascular hipertensi (Schiffrin dkk 2011).

Pada remodeling arteri kecil terlihat seperti eutrofik ketika rasio media: lumen bertambah, tetapi ketika dipotong pada irisan melintang lapisan media membesar pada keadaan hipertrofi. Pada kedua bentuk, ketika lumen berkurang, remodeling disebut sebagai *inward remodeling*.

Pada keadaan kecenderungan genetik dan kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan (misalnya, kelebihan garam), otak melalui aktivasi sistem

mpatik akan mendorong kenaikan kecil tekanan darah (BP) yang menghasilkan *damage-associated molecular patterns* (DAMP), yang



dikenali oleh *patterns-recognition receptors* (PRRs), sehingga mengaktifkan *innate immunity*, dan melalui pembentukan neoantigen, juga dapat mengaktifkan *adaptif immunity*. Keberadaan agen infeksi bertindak melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang dikenali oleh *toll-like receptor* (TLRs) juga berkontribusi terhadap aktivasi respon imun yang masih belum jelas mekanismenya. Memecah keseimbangan antara *T-Effector* dan *T-regulatory lymphocytes* menyebabkan respons inflamasi yang berkontribusi terhadap remodeling vaskular. (Schiffrin. 2011)

Pada saat yang sama, peningkatan tekanan darah secara langsung memengaruhi remodeling pembuluh darah dengan meningkatkan stress pada lapisan media dan stimulasi mekanoreseptor. Hal ini dapat merangsang stres oksidatif di dinding pembuluh darah dengan meningkatkan aktivitas *NADPH oksidase*. *Remodeling* dinding pembuluh darah dipengaruhi oleh angiotensin (Ang) II, yang menstimulasi pelepasan kalsium yang mengarah ke vasokonstriksi serta dapat menjadi *embedded* ketika terjadi deposisi matriks ekstraseluler, juga di bawah pengaruh Ang II. Vasokonstriksi yang diinduksi oleh Ang II juga bekerja melalui *Rho kinase* (*ROCK*), yang meningkatkan sensitivitas *myosin light chain* (MLC) terhadap kalsium. Pertumbuhan, peradangan, dan proses perbaikan berinteraksi dengan vasokonstriksi untuk berkontribusi pada *remodelling*. Ang II meningkatkan semua tahapan respon inflamasi: permeabilitas vaskuler

prostaglandin dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF);
 en dan aktivasi leukosit melalui selektin, integrin, molekul adhesi,



sitokin, dan *chemokines*; dan proses perbaikan vaskular melalui mediator pertumbuhan sel dan fibrosis.(Schiffrin. 2011)

Inflamasi pembuluh darah yang diinduksi Ang II dimediasi melalui modulasi efektor dinding pembuluh darah oleh reseptor tipe 1 Ang II (AT₁R), yang merupakan *progrowth* dan proinflamasi, dan reseptor tipe 2 Ang II (AT₂R), yang merupakan *antigrowth* dan antiinflamasi. *EGFR* menunjukkan reseptor faktor pertumbuhan epidermal; ERK, *extracellular regulated kinase*; JNK, c-Jun N-terminal kinase; MAPK, mitogen *activated* protein kinase; MK2, MAPKAP kinase-2, MAPK *activated protein kinase-2-2*; MLCK, MLC kinase; MMP, matrix metalloprotease; TGF- β , *trnsforming growth factor- β* ; TIMP, *tissue inhibitor* MMP.(Schiffrin. 2011)

II.10 Kalsifikasi pada pembuluh darah aorta dan kaitannya dengan nilai RRI ginjal

Sel-sel otot polos pembuluh darah tersusun atas sel-sel mesenchymal seperti osteoblas. Yang dipengaruhi oleh berbagai faktor lingkungan, sel-sel otot polos vaskular dapat dikonversi menjadi fenotip osteoblas dan menghasilkan kalsium. Dengan demikian, kalsifikasi pembuluh darah dimulai dengan produksi kalsium dalam intima atau media (Chen dkk, 2015). *Aortic arch calcification* (AAC) adalah prototipe kalsifikasi pembuluh darah. Patofisiologis yang paling signifikan untuk hubungan

AAC dan RRI adalah bahwa pembentukan AAC menghasilkan an *compliance* pembuluh darah dan peningkatan kekakuan arteri.



Kekakuan arteri yang meningkat dapat mengurangi *compliance*. *Compliance* arteri adalah karakteristik utama dari komponen pulsatil tekanan darah. Dinding elastis aorta meregang selama sistol dan kembali selama diastol. Dengan demikian, aliran darah perifer, terutama aliran darah ginjal akan ditingkatkan. Peningkatan kekakuan aorta menurunkan *compliance* aorta, yang menyebabkan penurunan aliran darah ginjal. Penurunan aliran darah ginjal menyebabkan peningkatan RRI. (Adar dkk, 2018).

Kalsifikasi vaskular adalah entitas sistemik yang mempengaruhi seluruh vaskular. Dalam penelitian lain, korelasi yang kuat dan independen ditemukan antara kalsifikasi arteri koroner dan AAC (Adar A, Erkan H dkk.2015) Selain itu, korelasi yang kuat dilaporkan antara AAC dan kalsifikasi arteri renal, yang merupakan indikator penting dari penyakit arteri renalis (Stefan dkk, 2014). Kalsifikasi arteri ginjal memiliki efek signifikan pada parameter hemodinamik ginjal. Menurut jurnal ini, penjelasan patofisiologis lain untuk korelasi antara AAC dan RRI adalah kalsifikasi pembuluh darah sistemik, terutama kalsifikasi arteri ginjal, mengganggu aliran darah ginjal, sehingga meningkatkan RRI. Penelitian saat ini menunjukkan hubungan antara AAC dan RRI, sehingga menawarkan bukti yang lebih kuat untuk hubungan antara kalsifikasi vaskular dan RRI . Penelitian ini juga menetapkan korelasi antara usia dan peningkatan RRI.

laporan menunjukkan bahwa ada hubungan antara RRI dan usia. peningkatan RRI dengan usia disarankan untuk meningkatkan



kekakuan arteri dan penurunan *compliance* pembuluh darah dengan usia. Kemudian, korelasi terbalik yang kuat antara GFR dan RRI ditemukan dalam penelitian ini. Beberapa penelitian yang menunjukkan korelasi antara RRI dan GFR telah dilaporkan dalam literatur, yang mendukung hasil penelitian ini. Dalam penelitian ini, korelasi positif ditemukan antara dilatasi LV, fungsi, dan RRI. (Adar dkk, 2018)

RRI adalah hasil interaksi antara parameter hemodinamik ginjal dan faktor hemodinamik sistemik. RRI telah dilaporkan dikaitkan dengan banyak penyakit ginjal serta penyakit kardiovaskular RRI, yang terkait erat dengan fungsi sistolik dan diastolik LV, merupakan indikasi perkembangan penyakit ginjal serta perkembangan gagal jantung. Demikian pula, diketahui bahwa RRI terkait erat dengan kekakuan aorta dan aterosklerosis (Hashimoto, 2011).

II.11 Dilatasi aorta pada pasien hipertensi dan kaitannya terhadap nilai RRI ginjal

Seiring dengan bertambahnya usia pembuluh darah aorta dapat berkembang pada diameternya, memanjang, dan menegang. Perubahan-perubahan ini terkait dengan beban berlebih dari perubahan struktural hemodinamik dan jantung yang tidak diinginkan. Peningkatan diameter aorta seiring bertambahnya usia biasanya digunakan untuk menjelaskan

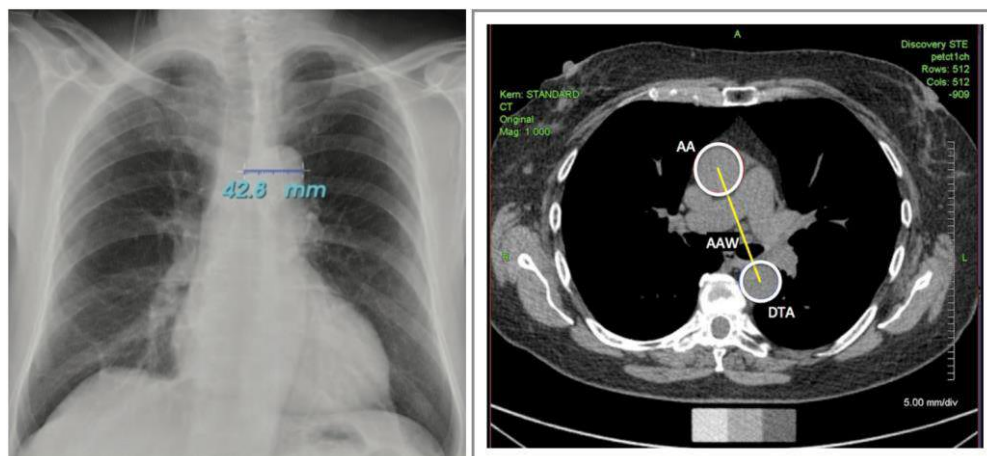
melebarnya knob aorta pada foto toraks rutin. (Michael et al, 2018).
Aorta dapat melebar karena peningkatan aliran tekanan di aorta atau



perubahan elastisitas dindingnya seperti hipertensi sistemik, nekrosis medial kistik aorta atau diseksi aorta. Menonjolnya knob aorta juga terlihat pada kasus-kasus tertentu stenosis aorta (dilatasi pasca-stenotik), koarktasio aorta dan aneurisma aorta (Abhijit et al, 2014). Hubungan antara AKW dan aterosklerosis pertama kali diperkenalkan oleh Fiore dkk yang menyelidiki pada 691 radiogram dada dan melaporkan bahwa dilatasi aorta meningkat pada pasien aterosklerosis, hipertensi, dan usia lanjut. Satu hipotesis menyatakan bahwa kelelahan mekanis dan fragmentasi serat elastin dari pembuluh darah aorta mengakibatkan dilatasi aorta proksimal sehingga mentransfer beban tersebut ke lapisan pembuluh darah yang lebih kaku dari dinding aorta, yaitu kolagen (Gary F Mitchell, 2008).

Modalitas untuk mengukur AKW bisa menggunakan radiografi toraks rutin dan CT Scan tanpa kontras yang sehari-hari dilakukan, tetapi radiografi toraks adalah metode pencitraan praktis dan murah yang secara rutin dapat digunakan, pengukuran AKW menggunakan radiografi toraks rutin dapat dilakukan dengan cara mengukur garis horizontal antara batas lateral kiri trachea hingga jarak terjauh daripada aortic knob. Sedangkan pada pencitraan CT Scan Thorax pengukuran dapat dilakukan dengan cara mengukur garis horizontal antara bagian tengah aorta asenden hingga aorta desenden pada level bifurkasio arteri pulmonalis serta dilakukan pada CT Scan Thorax potongan aksial (Sevencan and Ozkan, 2018)





Gambar 2.10. Pengukuran AKW menggunakan radiografi thorax dan CT Scan (Sevencan and Ozkan, 2018)

II.12 Penilaian Kalsifikasi Vaskular Berdasarkan Modalitas Radiologi

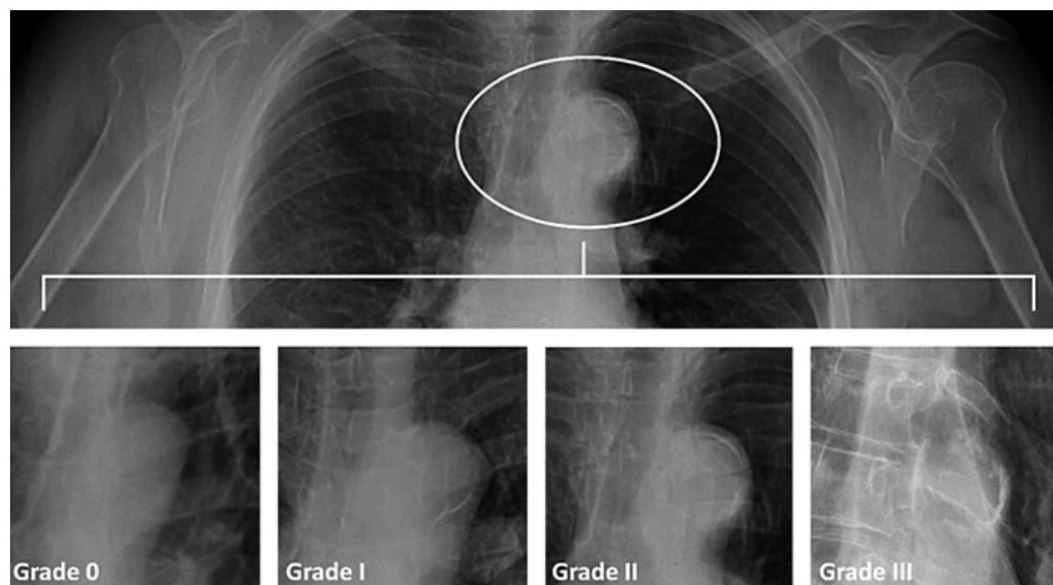
Beberapa jenis metode yang digunakan sebagai skrining dalam mendeteksi kalsifikasi vaskular, yaitu : sinar X polos untuk melihat kalsifikasi di aorta dan arteri perifer, ultrasonografi dua dimensi untuk mendeteksi kalsifikasi arteri karotis dan arteri femoral, ultrasonografi vaskular, ekokardiografi untuk evaluasi kalsifikasi katup dan tomografi koroner (CT-Scan) yang merupakan pemeriksaan penting untuk kuantifikasi kalsifikasi arteri koroner dan aorta. (Nitta, 2015)

Radiografi konvensional merupakan pemeriksaan yang bernilai dan murah untuk mendeteksi kalsifikasi arteri, terutama kalsifikasi aorta dalam pekerjaan klinis yang rutin. Kalsifikasi arteri medial secara radiografis terlihat sebagai temuan radio-opak seperti jalur trem linier. Sebaliknya,

lesi intimal dikarakteristikan sebagai temuan radioopak yang tidak Evaluasi kalsifikasi arkus aorta pada posisi radiografi dada PA (posterior-anterior) dilakukan pada pasien posisi berdiri, kalsifikasi arkus



aorta dibagi menjadi beberapa tingkatan ; tingkat 0; tidak terlihat kalsifikasi, tingkat I : spot kecil kalsifikasi atau kalsifikasi tipis pada knob aorta, tingkat II : 1 atau lebih area penebalan kalsifikasi, tingkat III, kalsifikasi sirkular pada knob aorta (Hashimoto dkk, 2008)



Gambar 2.11. Grading kalsifikasi arkus aorta

Kauppila et al, menunjukkan penggunaan foto X-ray lumbal lateral untuk memperlihatkan pola kalsifikasi aorta. Metode semikuantitatif ini merupakan teknik yang lebih aplikatif dan lebih murah untuk menunjukkan kalsifikasi arteri dan dapat dimanfaatkan untuk manajemen risiko kardiovaskular. Foto polos X-ray abdomen posisi lateral dapat dimanfaatkan sebagai alternatif pemeriksaan CT. (Nitta, 2015).

Kosaku Nitta telah menunjukkan sebuah metode sederhana untuk mempelajari derajat kalsifikasi *Aortic Arch Calcification (AAC)* menggunakan

ray dada pada pasien hemodialisis. Skor AAC dievaluasi menghitung persentase proporsi kalsifikasi arkus aorta dan



didapatkan AACS rata-rata adalah $5,0\% \pm 4,5\%$. Pasien usia lebih tua dan durasi hemodialisis yang lebih lama merupakan faktor yang signifikan pada pasien dengan AAC. Penentuan *grading* AAC dikaitkan dengan volume AAC diukur berdasarkan MSCT. (Nitta, 2015; Johnson 2011).

Pemeriksaan ultrasonografi pada arteri karotis dengan mengukur ketebalan tunika tunika intima media untuk mendeteksi kalsifikasi vaskular subklinis akan dibahas tersendiri dalam penelitian ini.

II.13 Pemeriksaan Ultrasonografi Arteri Karotis

Ultrasonografi karotis sebagai alat diagnostik dan prediksi risiko, memiliki beberapa keunggulan diantaranya bersifat noninvasif, tidak memiliki efek samping radiasi, muda dikerjakan, sensitif, aman, biaya relatif murah, umumnya tersedia di balai pengobatan, frekuensi dan intensitas gelombang *ultrasound* yang digunakan tidak berefek biologik, dapat mengidentifikasi secara luas injuri arterial mulai stadium awal (misalnya penebalan KIM), stadium sedang (misalnya plak non-oklusif) dan stadium lebih berat (misalnya stenosis karotis berat). Struktur yang pertama yang berubah yang dapat dideteksi pada aterosklerosis adalah peningkatan KIM. Ketebalan tunika intima media merupakan *marker* risiko aterosklerosis. (Simova, 2015).

Arteri karotis menjadi pilihan pengukuran KIM dibanding arteri lainnya karena berukuran besar, letak arteri karotis superfisial, tanpa ada struktur yang menutupi ataupun bayangan udara yang menghalangi, serta struktur yang bergerak seperti jantung. (Kerwin, 2007)

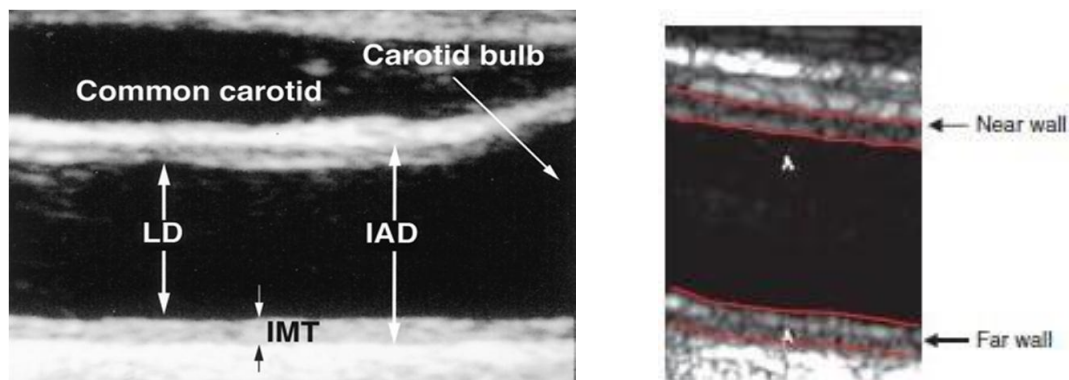


Banyak penelitian melaporkan hubungan antara KIM dengan adanya dan beratnya aterosklerosis. (Finn, 2009; Coskun, 2009; Muis, 2011). Pemeriksaan USG arteri karotis memiliki dua fungsi, yaitu untuk mendeteksi stenosis karotis signifikan dan untuk deteksi awal (subklinis) aterosklerosis dan arteriosklerosis. (Johnson HM, 2011).

II.13.1 Pengukuran Tunika Intima Media Arteri Karotis Menggunakan Ultrasonografi

Subyek diperiksa dengan posisi terlentang (*supine*), dengan leher diextensikan dan kepala berpaling ke sisi yang kontralateral dari sisi yang diperiksa, sehingga memungkinkan akses maksimal pada arteri karotis. Ketika dinding arteri karotis divisualisasikan oleh ultrasonografi B-mode, tampak karakteristik *echo ganda* dari tunika intima-media yang dapat dilihat baik pada dinding dekat (*near wall*) maupun dinding jauh (*far wall*). Namun, pengukuran dinding dekat dari KIM telah terbukti detail gambar kurang jelas, sedangkan pengukuran dinding yang jauh telah terbukti menggambarkan KIM yang sebenarnya, dan sekarang ini telah diterima secara luas bahwa KIM harus diukur di dinding yang jauh. (Robertson, 2012).

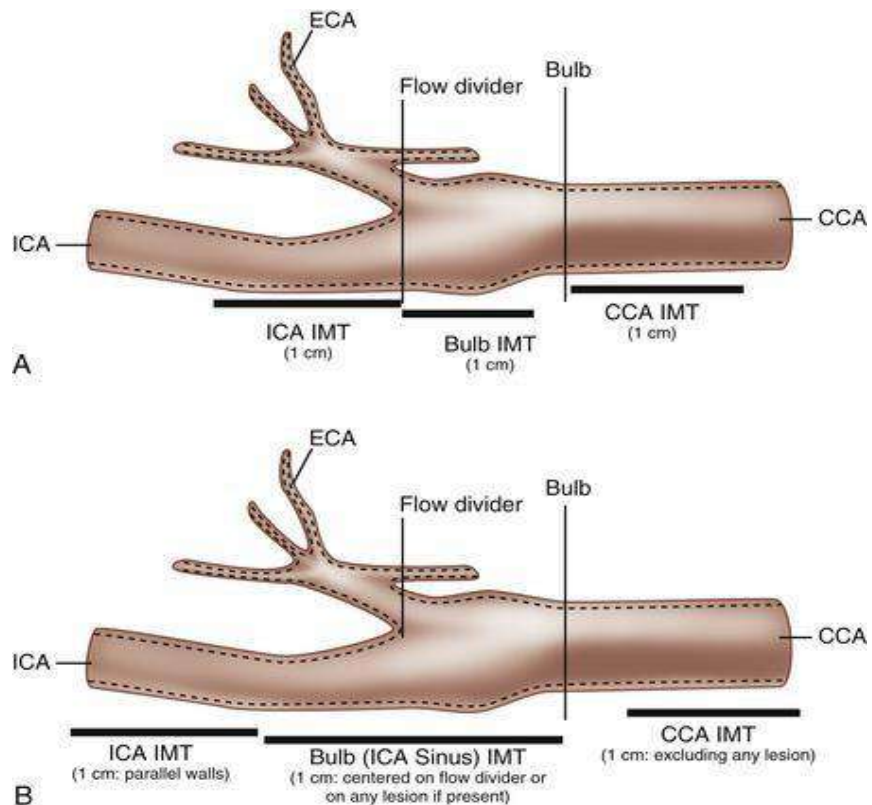




Gambar 2.12. Pencitraan USG karotis. *IMT* = *Intima Media Thickness* atau Ketebalan Intima Media (KIM). *LD* = *luminal diameter* atau Diameter Lumen. *IAD* = *interadventitial diameter* atau diameter interadventisial (Kato, 2003)

Ada beberapa segmen pada arteri karotis dimana KIM dapat diukur, yaitu arteri karotis komunis, bifurkasio karotis atau arteri karotis interna. Umumnya panjang segmen yang dievaluasi sekitar 1 cm. Visualisasi dari karotis interna dan bifurkasio karotis lebih sulit daripada visualisasi arteri karotis komunis. Howard dkk, menemukan pengukuran KIM pada arteri karotis komunis lebih disukai karena kemudahan akses dan keandalan pengukuran. (Robertson, 2012; Naqvi, 2010).





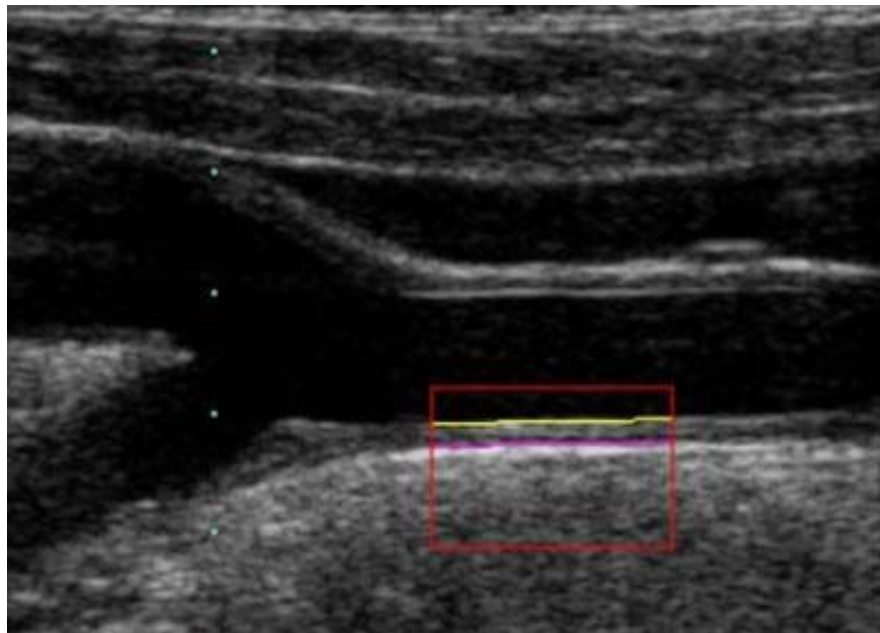
Gambar 2.14. Segmen yang potensial sebagai tempat pengukuran KIM pada arteri karotis

Pada pemeriksaan USG dua dimensi secara longitudinal dan tegak lurus terhadap pancaran gelombang *ultrasound*, KIM tampak sebagai jarak antara dua garis ekogenik baik pada dinding dekat maupun dinding jauh, garis ekogenik pertama adalah pada *lumen-intima* (garis warna kuning pada gambar 2.11) dan garis ekogenik kedua adalah *media- adventitia* (garis warna ungu pada gambar 2.11).

Pengukuran dilakukan di beberapa titik sepanjang 1 cm segmen yang dievaluasi. Nilai rata-rata KIM dari kedua arteri karotis komunis kiri dan kanan

di sukai daripada nilai maximal (nilai maximal dapat merefleksikan lebih berat dari hanya penebalan *focal* KIM). (Simova, 2015).





Gambar 2.14. Pencitraan USG arteri karotis yang memperlihatkan tunika intima-media (dikutip dari Johnson HM, 2011)

Ukuran normal KIM tergantung usia dan jenis kelamin. Terdapat peningkatan signifikan ukuran KIM pada usia lanjut di semua segmen arteri karotis dan pada jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Ukuran KIM pada arteri karotis kanan sama dengan ukuran KIM pada arteri karotis kiri. Berikut ini nilai normal KIM pada laki-laki dan perempuan berdasarkan usia (tabel 2.7 dan 2.8). (Simova, 2015)

Tabel 2.4. Nilai normal KIM pada laki-laki

Usia (tahun)	P25	P50	P75
<30	0,39	0,43	0,48
1-40	0,42	0,46	0,50
41-50	0,46	0,50	0,57
>50	0,46	0,52	0,62

Tabel 2.5. Nilai normal KIM pada perempuan

Usia (tahun)	P25	P50	P75
<30	0,39	0,40	0,43
31-40	0,42	0,45	0,49
41-50	0,44	0,48	0,53
>50	0,50	0,54	0,59



Spesifikasi alat USG yang digunakan pada pemeriksaan KIM adalah USG resolusi tinggi, B-Mode, dengan memakai transduser linear frekuensi >7 MHz. Semakin tinggi frekuensi transduser yang digunakan maka semakin tinggi pula resolusi gambar yang dihasilkan. Pengaturan alat USG dengan *focus depth* 30-40 mm, *frame rate* (15-25 Hz) dan *gain* diatur sedemikian rupa sampai diperoleh gambar yang terbaik. Dapat digunakan fungsi *zoom* pada alat apabila gambar tampak kecil. *Software* aplikasi yang dipakai adalah *vaskular-carotid*. (Simova, 2015). Dalam studi Derchi et al. pasien dengan disfungsi ginjal ringan menunjukkan peningkatan IMT dibandingkan dengan mereka yang memiliki fungsi ginjal normal dan korelasi positif ditemukan antara nilai RI dan ketebalan intima-media karotis. Tedesco et al. menunjukkan bahwa pasien hipertensi dengan RI 70 mengalami peningkatan IMT karotid dibandingkan dengan RI rendah dan korelasi positif ditemukan antara RI dan IMT karotid. Adalah relevan bahwa dalam penelitian ini hubungan independen antara RI dan IMT karotid juga ditemukan dalam kontrol yang sehat (Elzbieta Florczak et al., 2009)

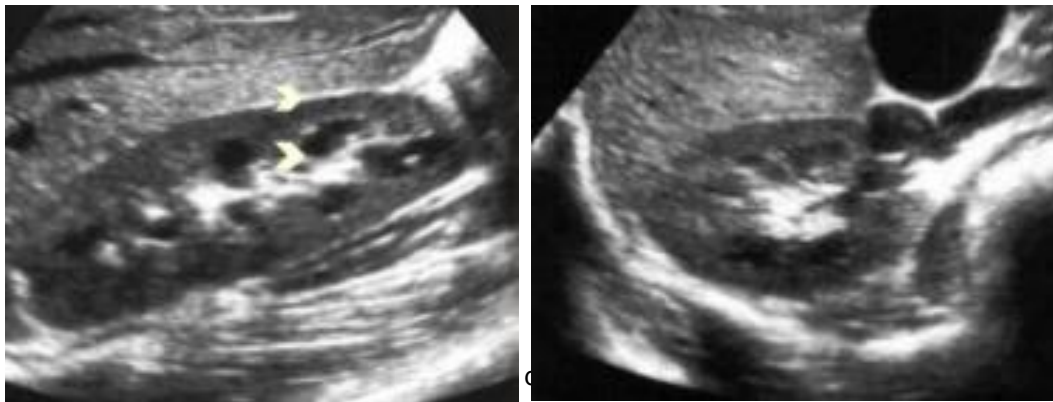
II.14 Ultrasonografi Ginjal

Ultrasonografi merupakan salah satu dari beberapa pemeriksaan radiologi yang digunakan untuk menilai morfologi dalam diagnosis dan penanganan penyakit terkait ginjal. Ginjal mudah diperiksa, dan sebagian perubahan patologis pada ginjal dapat dibedakan dengan ultrasound. Pemeriksaan USG ginjal merupakan pemeriksaan pilihan pertama karena



merupakan pemeriksaan yang tidak invasif, relatif murah, dapat dikerjakan dimana saja dan aman karena tidak mempunyai efek radiasi, tetapi sangat tergantung pada kemampuan dan pengalaman operator (Baxter, 2005;)

Pemeriksaan USG ginjal tidak diperlukan persiapan khusus, posisi pasien supine atau lateral decubitus. Dilakukan pengaturan gain dan depth untuk mendapatkan gambar parenkim ginjal yang baik. Seperti organ lain, ginjal diperiksa pada posisi longitudinal dan transversal. Pengukuran pertama ginjal dilakukan pada potongan longitudinal dan selanjutnya potongan transversal. Untuk memperlihatkan dengan jelas gambaran ginjal maka pasien diminta untuk menarik nafas panjang dan menahan nafas. (Tuma, 2009 ; WHO).



Menurut *Genitourinary Ultrasound European Course Book* biometri ginjal adalah sebagai berikut :

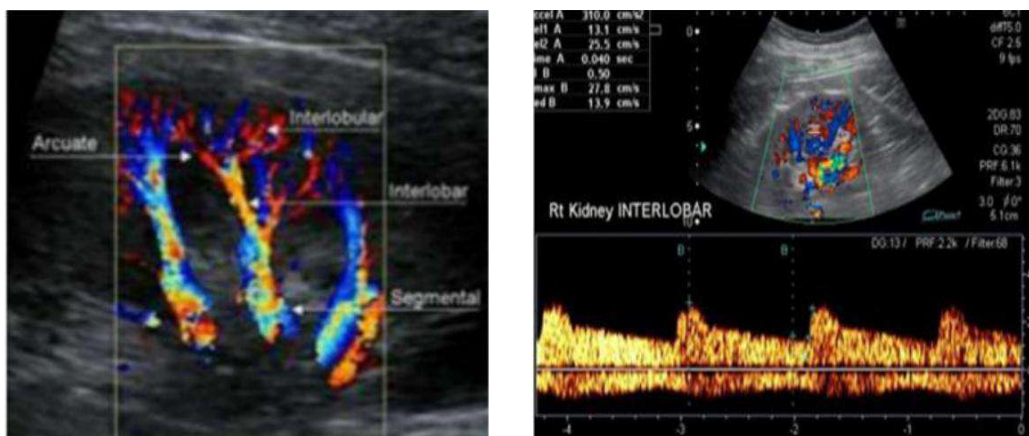
- | | |
|------------|---|
| a) Panjang | : 9-14 cm (diukur pada potongan longitudinal) |
| b) Lebar | : 4-6 cm (diukur pada potongan transversal) |
| tebalan | : 4-6 cm (diukur pada potongan longitudinal) |
| me | : 100-170 ml/m ² BSA |



- e) Ketebalan parenkim : 14-18 mm
- f) Ketebalan korteks : 8-10 mm

II.15 Renal Resistive Index (RRI)

Pemeriksaan USG Doppler digunakan untuk mendeteksi kelainan vascular dan juga mengidentifikasi perubahan pola aliran darah. Evaluasi vaskular ginjal dapat pula menunjukkan adanya perubahan fungsi dan struktur ginjal dan dapat membantu dalam diagnosis dan memberikan prognosis. (Viazzi F et al, 2014)



Gambar 2.16 Pengukuran RI. Sample volume diletakkan pada arteri intrarenal (arcuata atau interlobar) dengan panduan Color Doppler. Kaliper kemudian diletakkan pada puncak Systole dan End Diastole kemudian dihitung dengan formula $(PSV - EDV)/PSV$ (Viazzi et al, 2014)

Pemeriksaan USG Doppler dilakukan bersamaan dengan *color* atau *power Doppler* untuk membantu visualisasi lokasi pembuluh darah.

Resistensi aliran darah secara progresif meningkat dari bagian hilir ke lebih perifer, sehingga di rekomendasikan pengambilan sampel dilakukan pada level arteri arcuata atau interlobar yang berdekatan



dengan medulla pyramids. RI dapat dihitung secara manual, tetapi seringkali dapat dihitung otomatis oleh alat USG. RI biasanya digunakan untuk mengevaluasi resistensi arteri renalis. Pengukuran dilakukan pada beberapa bagian yang berbeda (superior, median dan lower) RI dihitung dengan rumus : $(\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}) / \text{peak systolic velocity}$, dan diambil rata-rata dari 3 tempat pengukuran untuk masing – masing ginjal. (Viazzi et al, 2014).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa rata-rata RI normal ginjal adalah sekitar 0,60. Penelitian terbesar sampai saat ini (58 pasien) melaporkan rata-rata (\pm SD) RI dari $0,60 \pm 0,01$ untuk isubyek tanpa penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya. Tiga penelitian sebelumnya juga melaporkan nilai rata-rata RI normal $0,64 \pm 0,05$ (21 pasien), $0,58 \pm 0,05$ (109 ginjal), dan $0,62 \pm 0,04$ (28 pasien).

Tabel 2.6 Faktor-faktor yang mempengaruhi RRI

Sistemik	Renal
Pulse pressure	Interstitial pressure
Atherosclerosis	Renal venous pressure
Vascular <i>compliance</i>	Renal artery compliance
Heart rate	
Blood volume	
Aortic stenosis	

Secara umum, sebagian besar sonographers sekarang menganggap 0,70 sebagai ambang batas maksimal RI vascular ginjal

Namun ada pengecualian penting untuk ambang ini telah an. Pada anak-anak, rata-rata RI melebihi 0,70 hingga tahun



pertama kehidupan, dan rata-rata RI lebih dari 0,70 dapat dilihat setidaknya dalam 4 tahun pertama kehidupan, namun tidak menutup kemungkinan RI dapat meningkat pada usia lanjut. Selain itu rendahnya tekanan darah, nadi cepat, koleksi cairan subscapsular atau perirenal RI dapat melebihi 0,70. (Fiorini, 2007 ; Mitchell et al, 2003; Viazzi, 2014; Granata; 2015).

Nilai RI dari arteri intrarenal memberikan indikasi perubahan pembuluh darah yang paling diandalkan dan merupakan parameter paling sering digunakan dalam memonitoring penyakit ginjal. Arteri intrarenal disekitar korteks ginjal yang dikelilingi oleh lemak perirenal, mencerminkan awal perubahan dari perfusi dan hemodinamik ginjal (Fiorini, 2007)

Beberapa penelitian menuliskan bahwa RI hanya merupakan marker resistensi vascular ginjal, dan bukan indikator fungsi ginjal. Pada beberapa kasus, peningkatan resistensi arteri ginjal dapat berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal, sedangkan pada beberapa kasus dimana terdapat gangguan fungsi ginjal tidak terdapat perubahan atau hanya sedikit peningkatan resistensi vaskular ginjal.(Fiorini F, 2007).

II.16 Hipertensi kaitannya dengan nilai RRI

Patofisiologis antara peningkatan tekanan darah dan ginjal sangat kompleks. Tekanan darah tinggi menyebabkan kerusakan ginjal progresif tetapi juga penyakit ginjal vaskular atau parenkim dapat menimbulkan

atan tekanan darah (Maria Boddi,2014). Pada awalnya RI
alkan untuk mendeteksi penyakit pembuluh darah perifer, dan



kemudian pengukuran RI di arteri intrarenal juga terbukti menjadi penanda yang andal untuk tahap awal terjadinya resistensi ginjal. RI ginjal bermanfaat dalam diagnosis stenosis arteri ginjal dan penolakan graft ginjal. Dalam satu studi penelitian pengukuran RI di arteri intrarenal melaporkan terdapat hubungan dengan derajat keparahan kerusakan target organ dan berguna untuk mengevaluasi kekakuan arteri pada pasien dengan hipertensi esensial. RI ginjal juga dilaporkan sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal pada pasien dengan stenosis arteri renalis dan penyakit ginjal. Hipertensi esensial adalah faktor risiko utama dalam perjalanan kerusakan ginjal dan kardiovaskular (Takafumi O, 2010)

Penelitian Andrikou I et al, peningkatan RRI telah dikaitkan dengan tanda-tanda subklinis kerusakan organ ginjal pada pasien hipertensi esensial yang tidak diobati dengan fungsi ginjal yang normal, terdapat hubungan langsung dengan ekskresi albumin urin. Selain itu, peningkatan impedansi aliran darah pada tingkat parenkim sering dihubungkan dengan penurunan ringan dalam laju filtrasi glomerulus (GFR), peningkatan albuminuria atau keduanya. Dalam praktik klinis albuminuria diukur untuk menentukan kerusakan ginjal subklinis pada pasien hipertensi, dan kombinasi eGFR dan albuminuria adalah prediktor yang berguna untuk penyakit kardiovaskular (Viazzi et al. 2014). Dalam beberapa tahun terakhir

divalidasi sebagai penanda klinis kerusakan ginjal subklinis serta prognostik hasil ginjal dan kardiovaskular untuk digunakan selain yang disebutkan di atas untuk meningkatkan kinerja mereka.



Pada pasien hipertensi primer yang tidak diobati dan fungsi ginjal yang normal, RRI tinggi ($> 0,70$) memperlihatkan tanda-tanda subklinis kerusakan ginjal dan menunjukkan hubungan langsung dengan jumlah ekskresi albuminuria (Miyoshi et al. 2016). Selanjutnya RRI terbukti menjadi indeks yang berguna untuk memprediksi peningkatan ekskresi albuminuria pada pasien dengan hipertensi esensial (Viazzi et al. 2014). Dengan perkembangan kerusakan ginjal hipertensi, nilai RRI yang tinggi sering dikaitkan dengan penurunan ringan dalam laju filtrasi glomerular dan peningkatan albuminuria atau keduanya (Doi et al. 2012).

Dalam konteks hipertensi esensial, peningkatan RRI juga menunjukkan adanya kerusakan organ hipertensi ekstrarenal seperti hipertrofi ventrikel kiri dan penebalan intima-media karotis. Mekanisme patofisiologis yang mendasari hubungan antara RRI dan kekakuan arteri adalah adanya peningkatan kekakuan arteri yang dapat mempengaruhi sirkulasi ginjal ke tekanan hemodinamik yang lebih besar, terutama tekanan nadi, yang mengarah pada resistensi vaskular ginjal yang lebih tinggi. Di sisi lain, RRI yang lebih tinggi dalam jangka panjang berkontribusi pada kekakuan arteri sistemik, yang mungkin melalui disfungsi ginjal. (Andrikou I et al, 2018).

