

## Terapi Denervasi Ginjal pada Pasien Hipertensi Resisten

Meidianaser Putra<sup>1</sup>, Yerizal Karani<sup>2</sup>

### Abstrak

Hipertensi masih menjadi masalah kesehatan global. Hipertensi menyumbang angka kematian dan kesakitan tertinggi di dunia. Hipertensi resisten dikategorikan sebagai peningkatan tekanan darah di atas 140/90 mmHg dan rerata tekanan darah 24 jam secara ambulatori 130/80 mmHg, meskipun telah mendapat terapi 3 atau lebih antihipertensi yang berbeda dengan dosis maksimal, termasuk diuretik. Insidensnya berkisar antara 5 – 30% dengan 10% di antaranya yang termasuk kategori resisten sesungguhnya (*true resistant*), lebih sering pada wanita, kelompok lansia, obesitas, diabetes, dan insufisiensi renal.

Terapi denervasi ginjal dilakukan dengan “membakar” secara permanen sebagian besar saraf simpatetik ginjal, sehingga menjadi alternatif terapi yang dapat dilakukan untuk mengontrol tekanan darah pasien. Berbagai penelitian (SYMPPLICITY I, II, III) yang telah dilakukan menunjukkan angka keberhasilan yang signifikan dalam mengontrol tekanan darah dengan efek samping tindakan yang minimal.

**Kata kunci:** hipertensi resisten, terapi denervasi ginjal, SYMPPLICITY

### Abstract

*Hypertension is still being a global health burden. Hypertension has the highest rates of mortality and morbidity in the world. Resistant hypertension was categorized as increasing blood pressure above 140/90 mmHg, and mean ambulatory blood pressure 130/80 mmHg, despite receiving maximal doses of 3 or more antihypertensive therapies, including diuretics. The incidence from 5 – 30% with 10% of which belongs to the true resistant hypertension, more common in women, elderly, obese, diabetic and renal insufficiency patients. Renal denervation therapy is performed by burning permanently most of renal sympathetic nerves, thereby becoming an alternative therapy for resistant hypertension. Various studies (SYMPPLICITY I, II, III) that have been performed a significant success rate in controlling blood pressure with minimal side effect.*

**Keywords:** resistant hypertension, renal denervation therapy, SYMPPLICITY

**Affiliasi penulis :** 1. PPDS Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran UNAND / RSUP Dr. M. Djamil; 2. Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran UNAND / RSUP Dr. M. Djamil

**Korespondensi :** Jalan Perintis Kemerdekaan Padang kardiologiunand@yahoo.com Telp: 075136494

### PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi kronis yang sangat meningkatkan risiko terkena penyakit kardiovaskular, penyebab utama kematian di seluruh dunia. Diperkirakan lebih dari seperempat populasi orang dewasa di dunia menderita hipertensi, dan oleh karena itu, pendekatan terapeutik yang mengontrol tekanan darah dengan baik dalam skala global.<sup>1</sup>

Hipertensi resisten merupakan peningkatan tekanan darah di atas 140/90 mmHg dan rerata tekanan darah 24 jam secara ambulatori 130/80 mmHg, meskipun telah mendapat terapi 3 atau lebih antihipertensi yang berbeda dengan dosis maksimal, termasuk diuretik. Bagi penderita hipertensi resisten, terapi farmakologis tidak lagi adekuat sehingga membutuhkan pilihan terapi alternatif. Sistem saraf simpatis (SNS) yang terlalu aktif telah lama terbukti penyebab hipertensi yang penting. Memang, sebelum munculnya obat pral penurun tekanan darah yang efektif pada tahun 1950, denervasi simpatik

secara bedah ditawarkan kepada pasien dengan hipertensi maligna. Kemajuan teknologi baru-baru ini telah memungkinkan dokter untuk menemukan kembali pengobatan bersejarah ini dengan melakukan denervasi saraf simpatis ginjal melalui perkutan. Percobaan klinis awal menyarankan bahwa denervasi simpatis ginjal dapat merevolusi lanskap terapi untuk hipertensi resisten.<sup>2</sup>

Denervasi ginjal memiliki keuntungan yang unik dimana menawarkan denervasi pada tingkat ginjal, sehingga mengurangi efek samping sistemik. Denervasi ginjal dapat dilakukan dengan dengan berbagai teknik termasuk ablasi dengan frekuensi radio, ultrasonografi (USG) terpandu, dan ablasi kimia. Berbagai penelitian mengevaluasi peran denervasi ginjal dalam manajemen hipertensi resisten dan telah menemukan hasil yang menjanjikan. Lebih banyak lagi penelitian sedang dilakukan untuk mengevaluasi peran denervasi ginjal pada pasien yang mengalami hipertensi resisten dalam skenario yang berbeda. Pemilihan pasien yang tepat mungkin menjadi kunci dalam menentukan efektivitas prosedur.<sup>3</sup>

Tinjauan pustaka ini dibuat bertujuan untuk mengetahui dan memahami terapi denervasi ginjal pada pasien hipertensi resisten.

## PEMBAHASAN HIPERTENSI

### Epidemiologi

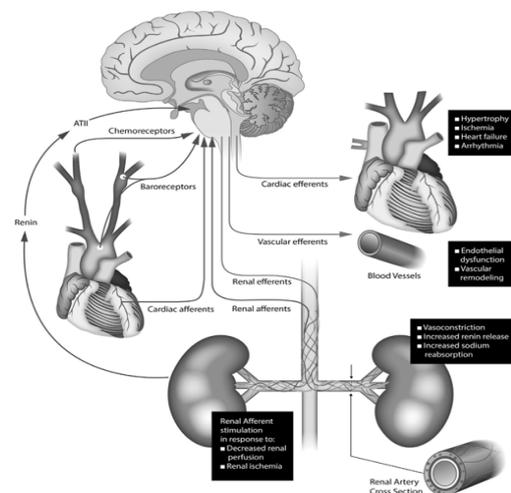
Hipertensi merupakan penyakit yang sering terjadi, diperkirakan 20 – 30% dari populasi dewasa mengalami peningkatan tekanan darah. Lebih jauh lagi, hipertensi sangat berbahaya karena merupakan faktor risiko mayor untuk penyakit arteri koroner, gagal jantung, stroke, dan penyakit ginjal kronis. Oleh karena itu, tidak mengejutkan bahwa hipertensi menjadi beban penyakit global, terhitung sebanyak 7% kecacatan yang terjadi diseluruh dunia. Berbagai terapi farmakologi dikembangkan untuk mencegah kerusakan target organ dan kematian dini.<sup>4</sup> Sayangnya, banyak pasien dengan hipertensi kronis menderita hipertensi resisten, dimana tekanan darah tetap diatas target terapi meskipun penggunaan 3 atau lebih antihipertensi, termasuk diuretik, pada dosis optimal.<sup>3-5</sup> Perkiraan prevalensi hipertensi resisten sangat bervariasi. Beberapa sumber menyatakan bahwa setidaknya 30% dari pasien dengan hipertensi kronis menderita hipertensi resisten. Data dari survei kesehatan Kanada menunjukkan prevalensi hipertensi resisten sebanyak 4,4 – 7,8%.<sup>4</sup> Data dari penelitian klinis, pasien dengan hipertensi resisten meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular mayor sebanyak 1,5 – 3 kali lipat. Minimal invasif denervasi ginjal radiofrekuensi saat ini menjadi terapi yang aman dan efektif untuk hipertensi resisten.<sup>5</sup>

### Patofisiologi

Ginjal dipersarafi oleh serat otonom simpatis, mereka tidak mendapat persarafan parasimpatis. Saraf yang mensekresi norepinefrin ini berasal dari ganglia prevertebral dan berjalan didalam lapisan advensisia arteri ginjal hingga mencapai ginjal. Beberapa serat saraf berakhir didalam pembuluh darah ginjal dimana stimulasinya mengakibatkan vasokonstriksi sehingga mengurangi aliran darah ginjal dan plasma serta penurunan laju filtrasi glomerulus. Serat saraf lainnya menginervasi sel granular dari apparatus jukstaglomerular dan menyebabkan sekresi renin, memicu kaskade renin-angiotensin II-aldosteron, dan menyebabkan vasokonstriksi dan retensi sodium oleh ginjal. Kelompok terakhir serabut simpatis menstimulasi sel tubulus proksimal untuk menyerap kembali sodium dan air (Gambar 1). Semua sinyal eferen dari sistem

saraf simpatis ke ginjal berfungsi untuk meningkatkan tekanan darah sistemik.<sup>4,6</sup>

Ginjal juga memberikan umpan balik untuk mengaktifkan sistem saraf simpatis. Hal tersebut dilakukan terutama melalui serat simpatis aferen yang juga berjalan didalam lapisan advensisia arteri renalis. Saraf ini bersinaps didalam sumsum tulang belakang dengan saraf yang lain kemudian mentransmisikan sinyal tersebut ke pusat otonom di otak. Aferen simpatis juga berjalan diantara kedua ginjal. Meskipun semua bagian ginjal dipersarafi oleh serabut aferen simpatis, konsentrasi terbesarnya ditemukan didalam pelvis ginjal. Disana, mekanoreseptor memonitor



Gambar 1 Hubungan ginjal dengan organ target dalam sistem saraf simpatis<sup>1</sup>

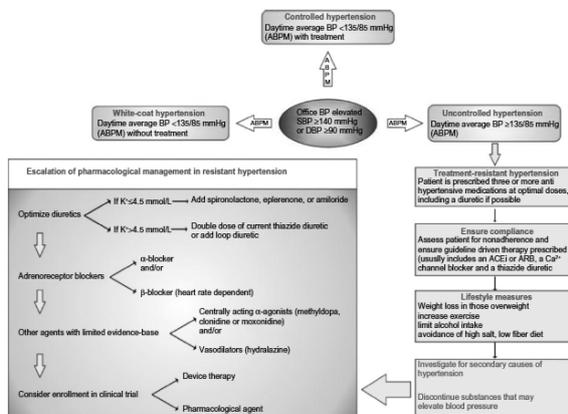
tekanan hidrostatik dalam sistem pengumpulan urin dan kemoreseptor mendeteksi perubahan dalam tekanan oksigen disekitar parenkim ginjal. Akhirnya, harus ditekankan bahwa angiotensin II, produk hilir dari sekresi ginjal, juga memberikan efek umpan balik positif pada sistem saraf pusat, sehingga menyebabkan peningkatan lebih lanjut dalam luaran simpatis.<sup>2,4,6</sup>

Ilustrasi diatas menggambarkan dasar fisiologis untuk peranan ginjal dalam aktivasi simpatis dalam mengontrol hipertensi kronis. Pada manusia, individu dengan hipertensi kronis memiliki overaktivasi pusat sistem saraf simpatis yang diukur dengan peningkatan aktivitas saraf simpatis otot. Selanjutnya, kelebihan norepinefrin ginjal, ukuran aktivitas saraf simpatis organ spesifik (ginjal), meningkat pada pasien hipertensi, dan sejauh mana peningkatannya berkorelasi dengan tingkat keparahan hipertensi.<sup>3,4,6</sup>

Serabut saraf aferen ginjal mengirim sinyal ke hipotalamus dan menstimulasi aliran simpatis, menyebabkan hipertensi dan peningkatan resistensi vaskular sistemik. Efek serupa terjadi juga pada peningkatan aliran keluar aktivitas simpatis akibat sinyal saraf aferen ginjal pada penyakit ginjal tahap akhir.<sup>3</sup>

**Hipertensi Resisten**

Hipertensi resiten dapat dikategorikan sebagai peningkatan tekanan darah diatas 140/90 mmHg dan rerata tekanan darah 24 jam secara ambulatori 130/80 mmHg, meskipun telah mendapat terapi 3 atau lebih antihipertensi yang berbeda dengan dosis maksimal, termasuk diuretik.<sup>2,4,5,7-9</sup> Sebelum diagnosis hipertensi resiten ditegakkan perlu

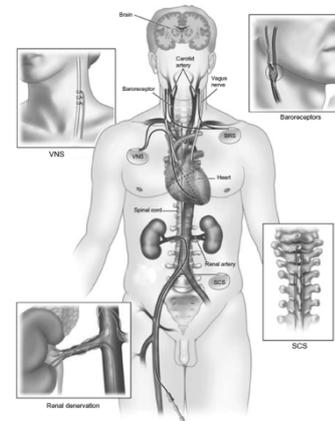


Gambar 2 Algoritma diagnosis dan tatalaksana hipertensi resiten<sup>5</sup>

ditiadakan adanya hipertensi resiten palsu (*pseudo resistant hypertension*) dan hipertensi sekunder.<sup>8,9</sup> Insidensnya dilaporkan berkisar antara 5 – 30% dengan 10% di antaranya yang termasuk kategori resiten sesungguhnya (*true resistant*), lebih sering pada wanita, kelompok lansia, obesitas, diabetes, dan insufisiensi renal.<sup>8,9</sup> Manajemen hipertensi resiten masih menjadi tantangan, dan salah satu pendekatannya seperti pada gambar 2.<sup>2</sup>

Sayangnya, tidak ada kelas antihipertensi baru yang ditambahkan dalam beberapa tahun terakhir (sejak tahun 2000, satu-satunya kelas baru yang disetujui adalah penyekat renin langsung (Aliskiren)). Mengembangkan pengetahuan pada dekade sebelumnya tentang peningkatan aktivitas saraf simpatis pada hipertensi, ditambah dengan peningkatan pengalaman dalam prosedur minimal invasif dalam bidang kardiologi, dikembangkan dan diuji kembali teknik nonfarmakologi untuk menekan

aktivitas sistem saraf simpatis. Saat ini, ada empat perangkat modulasi pusat sistem saraf otonom yang sedang diteliti untuk hipertensi resiten, yaitu kateter denervasi ginjal, stimulator baroreseptor, stimulator saraf vagus, dan stimulator saraf tulang belakang.<sup>2</sup>



Gambar 3 Perangkat modulasi pusat sistem saraf otonom untuk hipertensi resiten<sup>5</sup>

**Terapi Denervasi Ginjal**

*Prinsip Terapi Denervasi Ginjal*

Tujuan dari terapi denervasi ginjal adalah untuk “membakar” secara permanen sebagian besar saraf simpatis ginjal. Hanya ada 2 publikasi kontemporer, berdasarkan data dari manusia cadaver yang berguna menggambarkan anatomi saraf ginjal pada manusia. Penelitian pertama pada 9 arteri ginjal yang menunjukkan bahwa lebih dari 90% dari saraf ginjal berada 2 mm dari lumen arteri renalis. Penelitian kedua mempelajari lebih banyak arteri renalis (total 20), termasuk pembuluh darah yang telah terpapar hipertensi *in vivo* dan menggunakan teknik histologis yang lebih komprehensif (perbaikan perfusi pada tekanan fisiologis, penilaian distribusi saraf periarterial secara lengkap, bukan hanya yang ditemukan dalam 2,5 mm pada penelitian pertama dan aplikasi imunohistokimia untuk membedakan saraf aferen dari eferen).<sup>2</sup> Temuan utama mereka adalah sebagai berikut :<sup>2,10</sup>

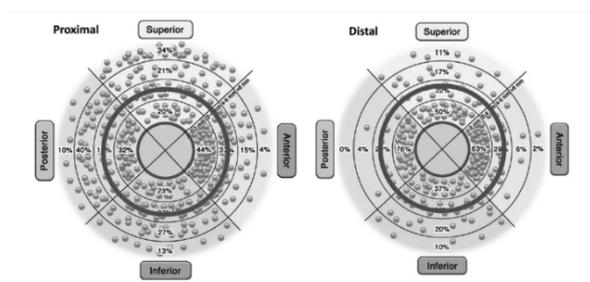
1. Anatomi saraf ginjal pada pasien hipertensi mirip dengan anatomi pada mereka dengan normotensi.
2. Jumlah saraf lebih banyak pada segmen proksimal dan medial arteri renalis daripada distal.
3. Saraf diperkirakan lebih dekat ke lumen arteri renalis saat berjalan dari aorta ke hilus ginjal. Sebelum adanya bifurkasi arteri renalis, 90% saraf ginjal berada 6,4 mm dari lumen arteri renalis.

Namun, setelah bifurkasi, 90% saraf berada 3 mm dari lumen.

4. Proporsi saraf yang lebih besar melewati anterior, superior, dan inferior dari arteri ginjal dibandingkan dengan posterior.
5. Saraf simpatik juga berhubungan dengan asesoris arteri renalis yang lebih kecil.

Berdasarkan data tersebut, saraf simpatis ginjal terletak di dekat arteri renalis (biasanya dalam advensisia), dan dapat dibayangkan bahwa mereka dapat ditembak dengan energi panas baik menggunakan frekuensi radio (RF) atau ultrasonograf (USG) yang dihantarkan dari kateter didalam lumen arteri renalis.<sup>2,10</sup>

Penelitian terapi denervasi ginjal pada manusia awalnya merekomendasikan bahwa semua ablasia harus dibatasi pada pembuluh utama sebelum bifurkasi. Namun, data histologi terbaru menunjukkan bahwa mungkin lebih baik untuk menargetkan pembuluh distal, dimana saraf ginjal terletak lebih dekat ke lumen arteri. Perbandingan efek terapi denervasi ginjal pada ostium arteri renalis, arteri renalis utama sebelum bifurkasi dan paska bifurkasi pada tingkat noradrenalin dilakukan pada ginjal babi. Disimpulkan bahwa strategi melakukan ablasia post bifurkasi lebih efektif untuk mengurangi aktivitas sistem saraf simpatis ginjal.<sup>2,10</sup>



Gambar 4 Penyebaran saraf simpatis<sup>11</sup>

Indikasi dilakukannya denervasi ginjal adalah sebagai berikut<sup>12</sup> :

- Hipertensi refrakter dimana TDS >160 mmHg, meskipun dengan terapi 3 antihipertensi termasuk diuretik pada dosis yang maksimal
- Eksklusi dari hipertensi sekunder
- Eksklusi dari hipertensi “white coat” dengan menggunakan ABPM

Kontraindikasi denervasi renal adalah sebagai berikut<sup>12</sup> :

- Risiko perdarahan yang tinggi (diastasis perdarahan, trombositopenia, anemia berat)
- Penyakit ginjal kronis
- Laju filtrasi glomerulus <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Diabetes tipe 1
- Riwayat intervensi arteri renalis (angioplasti, pemasangan stent), anatomi yang abnormal, dan varian arteri renalis termasuk aneurisma, stenosis berat, diameter <4 mm, turtositat yang berlebihan, aneurisma aorta
- Usia <18 tahun
- Kehamilan

Terapi denervasi ginjal meningkatkan tatalaksana hipertensi yang kompleks melalui beberapa mekanisme, seperti<sup>12</sup> :

- Mengurangi sinyal simpatis eferen ke ginjal
- Mengurangi kelebihan norepinefrin
- Natriuresis
- Meningkatkan aliran darah ginjal
- Mengurangi aktivitas renin plasma
- Mengurangi sinyal aferen ginjal dan aktivitas pusat simpatetik

Komplikasi terkait prosedur yang mungkin terjadi adalah sebagai berikut<sup>12</sup> :

- Komplikasi tempat akses
- Diseksi arteri renalis
- Memperberat stenosis arteri yang sudah ada
- Regenerasi saraf eferen sehingga menyebabkan kekambuhan hipertensi resisten
- Bradikardi

#### *Biofisik dan Kateter Denervasi*

Selama proses terapi denervasi ginjal, energi listrik pada ujung kateter denervasi diubah menjadi energi RF atau USG, yang menembus melalui dinding arteri renalis dan merangsang sel periarteri. Rangsangan ini menghasilkan friksi antara sel-sel yang menghasilkan energi panas. Setelah suhu jaringan mencapai 50°C, terjadi kematian sel ireversibel dan terbentuk lesi. Meskipun penetrasi energi RF dan USG cenderung hanya beberapa millimeter, kedalaman lesi membentang lebih jauh dari ini karena konduksi energi panas dari struktur awal dan lebih superfisial yang telah dipanaskan terlebih dahulu.<sup>2</sup>

Faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran lesi yang dibuat diantaranya pengiriman daya, kontak

elektroda dengan jaringan, impedansi jaringan dan suhu jaringan. Selama prosedur, operator hanya bisa mengatur kontak elektroda dengan jaringan. Pengiriman daya diatur oleh algoritma yang ada dan bersifat otomatis yang digerakkan oleh pengukuran impedansi jaringan dan suhu yang diambil dari ujung elektroda. Ada 6 sistem terapi denervasi ginjal dengan tanda Conformité Européenne, masing-masing dengan variasi desain yang khusus, sehingga efikasi dan keamanannya harus dipertimbangkan secara individual daripada klas efeknya (tabel 1).<sup>2</sup>

Sistem Spyral™ (Medtronic, Dublin, Irlandia) dan Vessix™ (Boston, Scientific, Malborough, MA, USA) dapat digunakan pada arteri renalis dengan diameter 3 mm, sedangkan dengan kateter yang lain diameter arteri minimal 4 mm yang direkomendasikan. Iberis™ (Terumo Medical Corporation, Tokyo, Jepang) dan Radiance™ (Recor, Amsterdam, Belanda) dapat digunakan melalui akses arteri radialis. Maksimum ukuran lesi yang bisa dihasilkan masih kurang dilaporkan. Kedalaman maksimum injuri termal yang dihasilkan bervariasi dari 2 – 12 mm. perlu menjadi catatan bahwa saat ini tidak dianjurkan untuk melakukan terapi denervasi ginjal di daerah arteri ginjal dengan atheroma yang signifikan. Dua alasan yang mendasarinya adalah 1) keamanan pendekatan ini tidak diketahui, khususnya apakah itu dapat menyebabkan rupture plak atau mempercepat perkembangan atheroma, dan 2) diragukan apakah energi frekuensi radio akan dapat menembus melalui atheroma hingga ke advensisia, dimana terdapat saraf simpatis.<sup>2</sup>

Tabel 1 Jenis kateter denervasi renal<sup>2</sup>

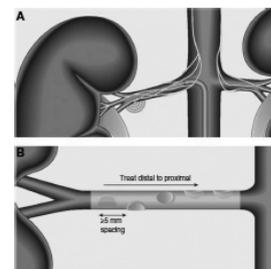
Catheter	Energy	Configuration	Electrode	Balloon	Cooling	Delivery	Ablation time (s/artery)	Maximum power (W)	Vascular access size (Fr)
Symlicity™ (Medtronic)	RF	Unipolar	Single	No	Blood	Deflectable tip	540	8	6
Spyral™ (Medtronic)	RF	Unipolar	Multiple	No	Blood	Monorail	60	8	6
Vessix™ (Boston Scientific)	RF	Bipolar	Multiple	Yes	None	Over-the-wire	30	1	8
Enlig-FTN™ (St Jude)	RF	Unipolar	Multiple	No	Blood	Deflectable tip	90	6	8
Iberis™ (Terumo)	RF	Unipolar	Single	No	Blood	Deflectable tip	540	8	4
Paradise™ (Recor)	US	Unipolar	Single	Yes	Close irrigated	Over-the-wire	50-150	30	6

**Prosedur Terapi Denervasi Ginjal**

Prosedur ini dilakukan seperti tindakan angiografi. Anestesi lokal digunakan untuk akses

arteri. Opioid dan sedasi intravena diperlukan selama aplikasi energi RF dan USG karena tindakan tersebut menstimulasi serabut nyeri tipe-C yang terkait dengan saraf simpatik ginjal. Heparin diberikan selama prosedur. Beberapa pusat studi juga memberikan antiplatelet selama 2 – 4 minggu untuk meminimalkan risiko pembentukan thrombus intra arteri. Floreskopi dengan kontras radio-opaque digunakan untuk memposisikan kateter di arteri ginjal.<sup>2,5</sup>

Strategi ablasi yang orisinil adalah bahwa 4 – 6 lesi akan dibuat dalam pola heliks (sedemikian rupa sehingga keempat segmen arteri diterapi) di kedua segmen proksimal atau tengah sebelum bifurkasi mayor (Gambar 5). Bagi yang telah dilakukan terapi denervasi, jelas bahwa ketika menggunakan kateter elektroda tunggal (Symplicity atau Iberis), operator tidak dapat memastikan apakah segmen anterior atau posterior arteri renalis yang sedang diterapi, karena keterbatasan pencitraan floreskopi 2 dimensi. Kateter multi-elektroda dirancang untuk menciptakan lesi ablasi sirkumferensial atau heliks dengan cara yang lebih cepat dan konsisten. Tantangan intraprosedural terbesar yang masih belum terselesaikan adalah kurangnya penanda untuk menginformasikan operator apakah ablasi telah cukup menipiskan aktivitas saraf simpatis ginjal.<sup>2,5</sup>



Gambar 5 Prosedur denervasi ginjal menggunakan kateter Symplicity<sup>2,5</sup>

**Penelitian Klinis tentang Terapi Denervasi Ginjal**

Denervasi ginjal menawarkan keuntungan dari tindakan simpatektomi. Tabel 2 menunjukkan uji klinis yang berbeda pada denervasi ginjal. Dari beberapa penelitian tersebut menunjukkan penurunan yang signifikan dalam tekanan darah setelah denervasi ginjal.<sup>3</sup>

Tabel 2 Penelitian klinis denervasi ginjal<sup>3</sup>

Trial	Mean Reduction Follow-up in SBP/DBP	Location	Type	Primary outcome	Safety data
SYMPPLICITY I 2009 (n = 20) <sup>16</sup>	6 mo 22/11 12 mo 27/17	Australia/Europe	Catheter-based	Substantial and sustained BP reduction w/o serious adverse events	One case of renal artery dissection
SYMPPLICITY I/F (n study 2011) (n = 155)	24 mo 32/14	Australia/Europe/United States	Catheter-based	Substantial and sustained BP reduction w/o serious adverse events	Chest pseudoaneurysm
SYMPPLICITY II 2010 (n = 180) <sup>17</sup>	6 mo 32/12	Australia/Europe/United States	Catheter-based	Meaningful reduction in BP	Hypertensive emergency in 3 cases
Mahfoud 2013 (n = 245) <sup>18</sup> (n = 256) (n = 90)	3 mo 19/13 6 mo 17/12 12 mo 16/10	Australia/Germany	Catheter-based	REN improved BP tolerability in office and ambulatory monitoring	No adverse events reported
Witkowski et al <sup>19</sup>	6 mo 34/13	Poland/United States	Catheter-based	Improvement in severity of sleep apnea, glucose tolerance and BP	No adverse events reported
Branch et al <sup>20</sup>	6 mo 29/8	Austria/Germany	Catheter-based	Improves BP, arterial stiffness and central hemodynamics	No adverse events reported
Davies et al <sup>21</sup> 2012 (n = 7)	6 mo 7/0.6	United Kingdom/United States	Catheter-based	Improvement in symptoms and exercise capacity	No adverse events reported
Euler et al <sup>22</sup> 2012 (n = 180)	24 mo 32/12	Australia/Europe/United States	Catheter-based	Safety and continues benefit with denervation	Hypotension after denervation
Hering et al <sup>23</sup> 2012 (n = 15)	6 mo 32/15	Australia/Europe/United States	Catheter-based	Safe and BP beneficial in resistant HTN and CKD stage 3-4	No peri- or postprocedural complications reported
Mahfoud et al <sup>24</sup> 2011	12 mo 33/19			Safe and BP beneficial in resistant HTN and CKD stage 3-4	
Mahfoud et al <sup>25</sup> 2011	3 mo 28/10	Germany	Catheter-based	Reduction in BP and glycemic control	None reported
Lambert et al <sup>26</sup> 2012 (n = 40)	3 mo 16/6	Australia/United States	Catheter-based	Quality of life improved after denervation but not directly associated to BP reduction	None reported
Mahfoud et al <sup>27</sup> 2011 (n = 37)	1 mo 28/10	Australia/Germany	Catheter-based	Improvement in glucose levels and insulin sensitivity in addition to BP reduction	No significant adverse events reported
Ott et al <sup>28</sup> 2013 (n = 19)	6 mo 16/7	Germany/United States	Catheter-based	Significantly improved in peripheral and central BP	No changes in renal function and perfusion
Schlaich et al <sup>29</sup> 2013 (n = 9) (n = 8) (n = 8)	3 mo 18/4 6 mo 16/6 12 mo 20/5	Germany/Australia/Poland/United States	Catheter-based	REN causes sustained lower BP in ESRD	One patient developed femoral pseudo-aneurysm
Steinberg et al <sup>30</sup> 2013 (n = 13)	12 mo 23/10	United States	Catheter-based	REN patients displayed a significant reduction in systolic and diastolic pressure and maintained	No Adverse events reported
Umana et al <sup>31</sup> 2012 (n = 2)	6 mo No info	Germany/ United States	Catheter-based	Ventricular tachyarrhythmias significantly improved after REN	No complications reported
Vlacharuk et al <sup>32</sup> 2013 (n = 1)	3 mo No effect in the unilateral procedure	Czech Republic	Catheter-based	Unilateral Renal sympathectomy denervation does not lower BP	No complications reported

Pada penelitian SYMPPLICITY I, terdapat 45 pasien yang dilakukan ablasi radiofrekuensi menggunakan kateter (*Symplicity by Ardian Inc, Palo Alto, CA, USA*). Penelitian ini bersifat prospektif non-acak. Pasien memenuhi syarat jika mereka memiliki TDS 160 mmHg atau lebih, meskipun terapi optimal dengan 3 antihipertensi atau lebih termasuk diuretik. Luaran dari penelitian ini adalah tingkat keamanan dan penurunan tekanan darah setelah prosedur pada ginjal dengan kelebihan noradrenalin dan fungsi ginjal. Pasien dengan hipertensi sekunder, termasuk renovascular dieklusi. Masa tindak lanjut selama 1 tahun.<sup>1-5,13-15</sup>

Penelitian SYMPPLICITY II bersifat multisenter, prospektif, penelitian acak, yang membandingkan 52 pasien yang menjalani denervasi ginjal dengan 54 pasien kontrol. Selama masa tindak lanjut selama 6 bulan, pasien dengan denervasi ginjal mengalami penurunan tekanan darah hingga 32/12 mmHg, sedangkan kelompok kontrol tidak mengalami penurunan tekanan darah. Penelitian ini termasuk 11 pasien dengan gagal ginjal stadium 3 (LFG 45-60 mL/menit/m<sup>2</sup>) dan ditemukan tidak ada perburukan fungsi ginjal yang signifikan.<sup>1-5,13,14</sup>

Dilakukan analisa sebagian kecil pasien (n=12) yang menjalani denervasi ginjal. Periode tindak lanjut rata-rata 6 bulan. Hanya 3 pasien yang memiliki penurunan tekanan darah secara signifikan. Tidak ada pengurangan yang signifikan dalam aktivitas serat saraf simpatis baik sebelum dan setelah denervasi.<sup>3</sup>

Penelitian lain dilaporkan pengurangan singkat tekanan darah diikuti dengan peningkatan tekanan darah dan terjadinya stenosis arteri ginjal setelah denervasi ginjal. Selain itu, hanya sebagian kecil pasien dengan hipertensi resisten yang dirujuk untuk denervasi ginjal yang benar-benar memenuhi syarat untuk denervasi berdasarkan pada ketatnya pedoman yang disusun oleh Komunitas Hipertensi Eropa. Keberhasilan respon terhadap terapi denervasi ginjal sebagai penurunan TDS  $\geq 10$  mmHg 6 bulan setelah tindakan.<sup>3,16</sup>

Penelitian terbaru, SYMPPLICITY III yang dilakukan di Amerika Utara dengan jumlah sampel 535 pasien melalui studi acak tersamar ganda menunjukkan hasil yang belum memuaskan sehingga saat ini belum dianjurkan secara akademik,<sup>1-5,8,13,14,17,18</sup> walaupun di beberapa rumah sakit universitas / pusat pengobatan di Indonesia telah mencobanya dengan hasil yang memuaskan.<sup>8,9</sup> Angka keberhasilan pada tindakan ini sekitar 51% dengan penurunan tekanan darah di klinik sekitar -15/-6 mmHg pada 6 bulan pertama.<sup>19</sup> Hasil utama yang dinilai adalah penurunan tekanan darah klinik, dan hasil sekunder adalah pengurangan tekanan darah rawat jalan pada akhir tindak lanjut 6 bulan. Kelemahan penelitian ini adalah belum dinilainya besaran denervasi yang dilakukan, sehingga menimbulkan pertanyaan besaran denervasi yang dilakukan untuk mencapai manfaat klinis yang adekuat.<sup>1-5,13,14,17,18</sup> Selain itu, SYMPPLICITY III juga mengalami kegagalan diduga karena dimasukkannya proporsi tinggi orang Afrika-Amerika atau kondisi ginjal yang tidak memadai untuk dilakukan ablasi saraf dan jenis kateter yang digunakan.<sup>20</sup>

**SIMPULAN**

Hipertensi resisten dikategorikan sebagai peningkatan tekanan darah diatas 140/90 mmHg dan rerata tekanan darah 24 jam secara ambulatori 130/80 mmHg, meskipun telah mendapat terapi 3 atau lebih antihipertensi yang berbeda dengan dosis maksimal, termasuk diuretik. Hipertensi terjadi berkaitan dengan respon persarafan simpatis yang berjalan di sepanjang arteri menuju ginjal, serta respon balik dari ginjal terhadap rangsangan saraf simpatis dan norepinefrin

yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah.

Terapi denervasi ginjal merupakan terapi yang digunakan pada hipertensi resisten, dimana prinsipnya untuk “membakar” secara permanen sebagian besar saraf simpatetik ginjal. Berbagai penelitian yang telah dilakukan untuk menilai manfaat dan efek samping terapi denervasi ginjal dan dibuktikan bahwa terapi denervasi ginjal memiliki manfaat yang signifikan dalam mengontrol tekanan darah dengan minimal efek samping tindakan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Santiapillai GR, Ferro A. Renal denervation as an option for the management of hypertension. *J Biomed Res.* 2014; 28:18–24
2. Patel HC, Hayward C, Vassiliou V, Patel K, Howard JP, Di Mario C. Renal denervation for the management of resistant hypertension. *Integr Blood Press Control.* 2015; 8:57–69
3. Kannan A. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World J Cardiol.* 2014; 6:814
4. Froeschl M, Hadziomerovic A, Ruzicka M. Percutaneous Renal Sympathetic Denervation: 2013 and Beyond. *Can J Cardiol.* 2014; 30:64–74
5. Sánchez-Álvarez C, González-Vélez M, Stilp E, Ward C, Mena-Hurtado C. Renal Sympathetic Denervation in the Treatment of Resistant Hypertension. *Yale J Biol Med.* 2014;87:527–535
6. Dibona GF, Esler M. Translational medicine : the antihypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol.* 2010; 1:245–253
7. Egan BM. Renal Sympathetic Denervation: A novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance and sleep apnea. *NIH Public Access.* 2012; 58:542–543
8. Roesma J. Hipertensi Resistensi. In: Turana Y, Widyantoro B, editor. Buku Ajar Hipertensi. Jakarta: Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia; 2017; 1:154–160
9. Soenarta AA, Widyantoro B. Hipertensi Sistemik. In: Yuniadi Y, Hermanto DY, Siswanto BB, editor. Buku Ajar Kardiovaskular. Jakarta: Sagung Seto; 2017; 1:69–82
10. Lindsay AC, Hayward C, Ernst S, Lyon AR, Rosen SD. The biophysics of renal sympathetic denervation using radiofrequency energy. *Clin Res Cardiol.* 2013; 103:337–44
11. Mahfoud F, Lüscher TF. Renal denervation: Simply trapped by complexity? *Eur Heart J.* 2015; 36:199–202
12. Witkowski A, Januszewics A. Catheter-based renal denervation. *ESC Counc Cardiol Pract.* 2012; 10:1–6
13. Jalil F, White WB. A New Era of Renal Denervation Trials for Patients With Hypertension? *Am J Kidney Dis.* 2018; 1:1–4
14. Persu A, Jin Y, Lengele J-P, Jacobs L, Renkin J, Staessen JA. Con: Renal denervation for all resistant hypertensive patients: the Emperor's new clothes. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29:1116–19
15. Böhm M, Linz D, Ukena C, Esler M, Mahfoud F. Renal denervation for the treatment of cardiovascular high risk-hypertension or beyond? *Circ Res.* 2014; 115:400–9
16. Mahfoud, F. Proceedings from the European clinical consensus conference for renal denervation: Considerations on future clinical trial design. *Eur Heart J.* 2015; 36:2219–27
17. Bhatt, DL. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2014; 370:1393–1401
18. Townsend RR, Raymond R. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017; 390:2160–70
19. Burchell AE, Chan K, Ratcliffe L, Hart EC, Saxena M, Collier DJ, et. al. Controversies Surrounding Renal Denervation: Lessons Learned From Real-World Experience in Two United Kingdom Centers. *J Clin Hypertens.* 2016; 18:585–92
20. Persu A, Elmula F, Jin Y, Os I. Hypertension Renal Denervation after Symplicity HTN-3 - Back to Basics. *Redcliffe Cardiology.* 2014; 1:110-14