

Denervasi Ginjal: Suatu Terapi Tambahan Hipertensi Resisten

Sidhi Laksono^{*,}**

**Divisi Kardiologi Intervensi dan Penyakit Jantung Struktural,
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Pusat Jantung Siloam, Cinere, Indonesia*
***Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia*

Pendahuluan

Hipertensi menjadi salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular di seluruh dunia. Bukti telah menunjukkan bahwa pengendalian tekanan darah secara efektif dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular sekaligus memperlambat progresi menuju penyakit ginjal stadium akhir. Namun demikian, tingkat kontrol tekanan darah di populasi global masih jauh dari optimal meskipun telah tersedia berbagai pilihan terapi berbasis modifikasi gaya hidup maupun farmakologis. Data terbaru menunjukkan bahwa dari sekitar 120 juta orang dewasa dengan hipertensi di Amerika Serikat, hanya sekitar 23% yang berhasil mencapai target tekanan darah <130/80 mmHg, sementara hampir 45% masih memiliki tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg.¹

Rendahnya tingkat kontrol tekanan darah dapat disebabkan oleh berbagai faktor, mulai dari ketidakpatuhan dan intoleransi terhadap obat, inersia klinis, hingga faktor sosio-ekonomi, budaya, dan psikologis. Selain itu, sebagian pasien menghadapi hipertensi resisten sejati yang sulit dikendalikan meskipun

telah menggunakan terapi optimal. Dalam hal ini dibutuhkan pendekatan terapeutik baru untuk mencapai kontrol tekanan darah yang lebih baik. Salah satu mekanisme penting dalam patogenesis hipertensi adalah hiperaktivitas sistem saraf simpatik, khususnya aktivitas saraf simpatik ginjal. Meskipun sejumlah obat antihipertensi bekerja melalui modulasi sistem ini, kemampuan farmakoterapi untuk benar-benar menekan aktivitas simpatik sering kali terbatas. Denervasi saraf ginjal (renal denervation, RDN) muncul sebagai alternatif atau terapi tambahan yang menjanjikan untuk mencapai efek tersebut pada pasien dengan hipertensi yang tidak terkontrol.²

Penelitian melalui stimulasi listrik langsung maupun denervasi total telah memberikan pemahaman mendalam mengenai pengaruh aktivitas saraf simpatik ginjal terhadap fungsi ginjal dan regulasi tekanan darah. Efeknya bergantung pada tingkat aktivasi simpatik, aktivasi simpatik rendah menstimulasi pelepasan renin, aktivasi sedang meningkatkan reabsorpsi natrium, sedangkan aktivasi yang tinggi memicu peningkatan resistensi vaskular ginjal.³ Dari pengetahuan ini, minat

Korespondensi: **Sidhi Laksono**

E-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

yang kuat untuk mengembangkan metode RDN perkutan telah berkembang.

Mekanisme Patofisiologi Denervasi Ginjal

Sistem saraf otonom berperan penting dalam menjaga tekanan darah melalui pengaturan curah jantung dan perfusi organ. Aktivitas simpatik yang meningkat memicu hipertensi melalui vasokonstriksi perifer, penurunan kapasitas vena, serta retensi natrium dan air oleh ginjal. Pusat regulasi utama terdapat pada nukleus traktus solitarius dan medula ventrolateral rostral yang memengaruhi seluruh organ perifer.⁴ Ginjal memiliki peran sentral dalam mekanisme ini. Serabut saraf simpatik yang berasal dari ganglia abdomen mengikuti arteri ginjal dan menyatu dengan lapisan adventisia.^{5,6} Aktivasi eferen simpatis ginjal menstimulasi pelepasan renin, meningkatkan reabsorpsi natrium, dan menurunkan aliran darah ginjal. Sebaliknya, serabut aferen merespons cedera dan perubahan tekanan intrarenal melalui reseptor nosiseptif dan baroreseptor, yang dapat menimbulkan umpan balik simpatik dan memperburuk hipertensi.⁷

Evolusi Bukti Klinis

Gelombang awal penelitian mengenai efektivitas RDN menunjukkan potensi penurunan tekanan darah yang bermakna, namun temuan tersebut diikuti oleh hasil yang tidak konsisten pada beberapa uji awal, sehingga menimbulkan keraguan terhadap efektivitas klinis prosedur tersebut. Keraguan ini mendorong evaluasi mendalam terhadap faktor desain studi, kepatuhan obat, serta teknik ablasi yang tidak selalu mencapai target anatomi saraf simpatis. Dari proses tersebut, muncul generasi baru uji klinis seperti SPYRAL HTN-OFF MED dan RADIANCE-HTN SOLO, yang menggunakan desain acak tersamar ganda dengan sistem ablasi yang lebih komprehensif. Hasilnya konsisten menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik sebesar 5–10 mmHg pada 3–6 bulan dibandingkan kontrol.^{8,9}

Seleksi Pasien

Meskipun bukti efikasi RDN semakin kuat, keberhasilan terapi ini sangat bergantung pada pemilihan pasien yang tepat. Berdasarkan *ESC/ESH Hypertension Guidelines 2024* dan *ACC/AHA Hypertension Guidelines 2025*, RDN kini direkomendasikan dengan kelas IIb dan tingkat bukti B sebagai tera-

pi tambahan pada pasien hipertensi resisten yang memenuhi kriteria, terutama pada mereka dengan tekanan darah yang tetap tidak terkontrol meskipun telah menggunakan ≥ 3 obat antihipertensi dalam dosis optimal dan dengan kepatuhan yang baik. Pedoman ini juga menegaskan kembali klasifikasi hipertensi tahap 1 (130–139/80–89 mmHg) dan tahap 2 ($\geq 140/90$ mmHg) sebagai dasar pertimbangan intervensi nonfarmakologis tambahan.^{10,11} RDN dapat menjadi pilihan bagi pasien yang tidak toleran terhadap terapi obat atau memiliki kontraindikasi penggunaan beberapa agen antihipertensi, dengan syarat fungsi ginjal masih memadai ($\text{eGFR} \geq 40$ ml/menit/1,73 m²) hingga tersedia bukti tambahan dari studi lanjutan.^{2,3}

Secara umum, terapi hipertensi tetap dimulai dengan modifikasi gaya hidup, seperti pembatasan asupan natrium (< 2 g per hari), pengurangan konsumsi alkohol, penurunan berat badan, berhenti merokok, dan latihan aerobik teratur.¹² Namun, pada pasien dengan hipertensi derajat 3 atau risiko kardiovaskular tinggi, intervensi farmakologis tidak boleh ditunda. Regimen awal yang disarankan adalah kombinasi tunggal dua obat, biasanya penghambat sistem renin-angiotensin (ACE inhibitor atau ARB) bersama penghambat saluran kalsium (CCB) atau diuretik tiazid. Bila target tekanan darah belum tercapai, kombinasi tiga obat dalam satu pil mencakup penghambat RAS, CCB, dan diuretik tiazid atau sejenisnya dapat menjadi terapi pilihan berikutnya.¹³

Tindakan RDN

Seperti prosedur berbasis media kontras lainnya, hidrasi pasien yang memadai merupakan langkah awal penting untuk mencegah nefropati akibat kontras. Pewarna kontras dapat diencerkan guna mengurangi dosis total, khususnya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, dan penggunaan media alternatif seperti karbon dioksida dapat dipertimbangkan. Karena ablasi saraf ginjal menstimulasi serabut nosiseptif aferen (A δ dan C), prosedur ini sering menimbulkan nyeri, sehingga analgesia dan sedasi yang adekuat sangat penting. Kombinasi opioid dosis rendah (misalnya morfin 1–3 mg atau fentanil 1–2 mcg/kg IV) dan benzodiazepin (misalnya midazolam 2–3 mg atau propofol) direkomendasikan untuk menjaga kenyamanan serta mencegah pergerakan selama ablasi. Pemantauan ketat tanda vital sebelum, selama, dan setelah prosedur wajib dilakukan, dengan heparinisasi untuk mencapai waktu pembekuan aktif > 250 detik

serta terapi aspirin 75–100 mg/hari selama satu bulan pascaproedur.²

Secara teknis, RDN memiliki profil keamanan yang baik terutama terkait akses arteri femoralis atau radial.² Idealnya tusukan dilakukan dengan panduan ultrasonografi menggunakan kawat pemandu nonhidrofilik. Pemahaman anatomi saraf simpatik ginjal sangat penting, karena distribusi serabut bervariasi. Saraf terbanyak ditemukan di segmen distal pascabifurkasi, dengan jarak terpendek ke lumen arteri.^{14,15} Lesi rata-rata sedalam 3,8 mm dari kateter radiofrekuensi dapat memengaruhi lebih dari 90% saraf di segmen distal tersebut, dibandingkan hanya 50–60% di segmen proksimal.¹⁵ Oleh karena itu, pengobatan sebaiknya mencakup cabang arteri ginjal utama dan arteri aksesori yang menyuplai $\geq 20\%$ parenkim ginjal, sementara segmen intraparenkimal tidak direkomendasikan untuk ablasi. Hingga kini, belum ada indikator klinis periproedural yang tervalidasi untuk menilai keberhasilan ablasi saraf secara *real time*.²

Tindak Lanjut Pascaproedur

Setelah tindakan, hemostasis pada lokasi tusukan harus dipastikan sebelum pasien dipulangkan, biasanya dalam 24–48 jam. Regimen antihipertensi dilanjutkan seperti sebelumnya, dengan penyesuaian bila respons tekanan darah langsung terlihat. Efek penuh RDN sering kali baru tampak setelah beberapa minggu.¹⁶ Evaluasi tindak lanjut selama 8–12 minggu umumnya cukup untuk menunjukkan penurunan tekanan darah tanpa penambahan obat.^{8,9,17} Menariknya, berbeda dari terapi farmakologis yang mencapai plateau setelah 8–12 minggu, penurunan tekanan darah setelah RDN terbukti berlanjut hingga 36 bulan pascaintervensi, terlepas dari jumlah obat yang digunakan.^{18–20} Walau reinnervasi simpatik ginjal dapat terjadi, penelitian menunjukkan saraf yang tumbuh kembali tidak kembali berfungsi normal.^{21,22} Untuk menilai efikasi jangka panjang, uji penghentian obat antihipertensi selama 4–6 minggu dapat dilakukan setelah 12–24 bulan.²³ Namun, interpretasi hasil perlu hati-hati karena kepatuhan dan faktor eksternal lain dapat memengaruhi tekanan darah selama periode *washout* tersebut.

Keamanan Prosedur RDN

RDN adalah prosedur berbasis kateter yang saat ini dilakukan melalui arteri femoralis, meskipun teknologi yang memungk-

inkan pendekatan arteri radial sedang dalam pengembangan. Total durasi prosedur bervariasi menurut anatomi pasien dan jenis kateter yang digunakan, tetapi prosedur ini umumnya berlangsung sekitar 1 jam atau kurang. Tidak ada risiko prosedural yang signifikan dari prosedur ini di luar risiko yang biasanya terkait dengan akses arteri femoralis (termasuk perdarahan, infeksi, diseksi arteri, tromboemboli, ateroemboli, dan pembentukan hematoma, pseudoaneurisma, atau fistula arteriovena), kontras iodinasi, dan paparan radiasi.²⁴ Analgesik diberikan selama prosedur untuk meminimalkan ketidaknyamanan pasien.

Kesimpulan

RDN kini menjadi pilihan pengobatan lain pada pasien dewasa dengan hipertensi resisten yang tidak terkontrol yang dikonfirmasi oleh pengukuran tekanan darah ambulasi. RDN juga dapat digunakan pada pasien tertentu yang dianggap tidak toleran terhadap obat antihipertensi jangka panjang setelah tinjauan ahli.

Proses pengambilan keputusan bersama harus menggabungkan preferensi pasien yang berpengetahuan luas dan risiko CV individu. *Multidisciplinary Heart Team* yang melibatkan ahli berpengalaman dalam hipertensi dan intervensi CV perkutan harus mengevaluasi indikasi dan melakukan RDN. Proseduralis memerlukan keahlian dalam intervensi ginjal dan pelatihan khusus dalam prosedur RDN, dan pusat yang melakukan RDN harus dapat menangani komplikasi potensial apa pun. Studi yang sedang berlangsung dan penelitian masa depan mungkin menjawab pertanyaan terbuka dan diperlukan untuk menyelidiki RDN untuk indikasi selain hipertensi.

Daftar Pustaka

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324.
2. Rey-García J, Townsend RR. Renal Denervation: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(4):527–35.
3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular dis-

- ease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
4. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116(6):976-90.
 5. Kasprzycki K, Petkow-Dimitrow P, Krawczyk-Ożóg A, Bartuś S, Rajtar-Salwa R. Anatomic Variations of Renal Arteries as an Important Factor in the Effectiveness of Renal Denervation in Resistant Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(9).
 6. Struthoff H, Lauder L, Hohl M, Hermens A, Tzafriri AR, Edelman ER, et al. Histological examination of renal nerve distribution, density, and function in humans. *EuroIntervention*. 2023;19(7):612-20.
 7. Briasoulis A, Bakris GL. A clinician's perspective of the role of renal sympathetic nerves in hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2015;Volume 6 - 2015.
 8. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. 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(10108):2160-70.
 9. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335-45.
 10. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018.
 11. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2025;82(10):e212-e316.
 12. Tam TS, Wu MH, Masson SC, Tsang MP, Stabler SN, Kinkade A, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):Cd008996.
 13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
 14. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(14):1268-79.
 15. Berra E, Azizi M, Capron A, Høiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(2):297-306.
 16. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci*. 2017;204:112-8.
 17. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-51.
 18. Neutel JM, Cushman WC, Lloyd E, Barger B, Handley A. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(9):874-83.
 19. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Townsend RR, Weber MA, Schmieder RE, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401-10.
 20. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y, Daemen J, Lurz P, Sayer J, et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*. 2022;18(8):e677-e85.
 21. Singh RR, McArdle ZM, Iudica M, Easton LK, Booth LC, May CN, et al. Sustained Decrease in Blood Pressure and Reduced Anatomical and Functional Reinnervation of Renal Nerves in Hypertensive Sheep 30 Months After Catheter-Based Renal Denervation. *Hypertension*. 2019;73(3):718-27.
 22. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension*. 2015;65(2):393-400.
 23. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankestijn PJ, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1588-99.
 24. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, Lauder L, Böhm M, Brouwers S, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2023;44(15):1313-30.

