

PERAN HIPOKSIA PADA PATOGENESIS PENYAKIT GINJAL

I Gede Pande Sastrawan, Ketut Suwitra

Bag/ SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana,
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

SUMMARY

THE ROLE OF HYPOXIA IN THE PATHOGENESIS OF KIDNEY DISEASES

Chronic kidney disease is a current major worldwide health problem with an increasing prevalency. Kidney is a sensitive organ with hypoxic condition relate to its high tubular epithelial cells and vascular oxygen consumption. Chronic peritubular ischemia may occur through several interrelating mechanisms. The activation of local renin-angiotensin system, angiotensin II, could induce hypoxia by means of hemodinamic and non-hemodinamic mechanisms.

Anemia in renal disease could accelerate the decline of renal function through the induction of tubulointerstitial hypoxia. Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID) could evoke renal medullar hypoxia by its regional hypoperfusion mechanism and the escalation of tubular transport. The Outer region of renal medulla and tubulus are main target of hypoxic renal damage. The mechanism of hypoxia induced Acute Kidney Disease involves renal vascular and tubulus through the reduction of blood flow and the increasing of tubular oxygen demands. The Patofisiology of hypoxia induced chronic kidney disease occurs by tubulointerstitial damage which induce fibrogenesis, causing interference of peritubular blood flow and oxygen consumption.

Keywords: Hypoxia, pathogenesis, kydney diseases

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan utama di Amerika Serikat. Prevalensi gagal ginjal meningkat secara permanen sejak ditemukannya penyakit ini oleh Medicare

pada tahun 1973. Pada tahun 2010 diperkirakan prevalensinya lebih dari 650.000 dan prevalensi penyakit ginjal kronik stadium awal akan lebih banyak.¹ Studi oleh *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) dari tahun 1988-1994, memperkirakan 6,5 juta orang

penduduk usia 17 tahun atau lebih mengalami penurunan fungsi ginjal, yang didefinisikan sebagai peningkatan kadar serum kreatinin ($\geq 1,6$ mg/dL pada laki-laki dan $\geq 1,4$ mg/dL pada wanita).²

Ginjal menerima aliran darah per unit masa, lebih tinggi dibandingkan organ tubuh yang lain. Fraksi oksigen yang diekstraksi oleh seluruh organ tubuh relatif lebih rendah bila dibandingkan dengan ginjal, namun ginjal sangat sensitif dengan keadaan hipoksia. Hal ini berhubungan dengan tingginya kadar konsumsi oksigen lokal oleh sel epitel tubulus dan vaskuler ginjal.³

Kerusakan ginjal yang sudah mencapai batas adaptasinya akan berlanjut secara konsisten dan tidak dapat diperbaiki kembali. Teori hiperfiltrasi oleh Brenner menyatakan bahwa progresifitas penyakit ginjal berawal dari perubahan hemodinamik glomerulus. Kerusakan tubulointerstisial mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus melalui berbagai cara sehingga terjadi gangguan aliran darah pada daerah yang berhubungan dan mengakibatkan jejas iskemi pada nefron.⁴

Tinjauan pustaka ini mencoba menjelaskan peranan hipoksia pada patogenesis penyakit ginjal sebagai salah satu mekanisme kerusakan ginjal.

Penyebab terjadinya hipoksia pada ginjal

Iskemia kronik yang terjadi pada peritubuler terjadi melalui berbagai mekanisme yang saling berhubungan. Penelitian histologis pada ginjal manusia maupun pada model binatang menunjukkan bahwa jejas tubulointerstisial yang luas berhubungan dengan kerusakan arteri dan arteriol ginjal serta gangguan dan hilangnya kapiler peritubuler.⁵ Ginjal yang mengalami fibrosis dengan gangguan fungsi yang berat akan terjadi gangguan

asupan darah pada kapiler peritubuler dan oksigenasi pada daerah tersebut. Walaupun kapiler peritubuler masih utuh, fibrosis interstisial dapat mengganggu asupan oksigen peritubuler. Hal ini akibat dari bertambahnya jarak antara kapiler dan sel tubulus sehingga mengurangi efisiensi difusi oksigen. Hipoksia juga dapat mengaktifasi fibroblas dan mengubah metabolisme matriks ekstrasel sel ginjal.⁶ Obliterasi terjadi pada kapiler peritubuler sebagai respon fibrogenik terhadap hipoksia. Sel tubulus ginjal yang mengalami hipoksia berat yang berkepanjangan menyebabkan gangguan fungsi mitokondria sehingga terjadi defisit energi yang persisten dan memicu terjadinya apoptosis. Kronik hipoksia pada bagian ini akan mengakibatkan transdiferensiasi atau apoptosis atau keduanya. Perubahan ini mungkin memberi tambahan pada pembentukan lingkaran hipoksia regional yang hebat dan gagal ginjal progresif pada tahap lanjut dari penyakit ginjal.⁴

Pada struktur glomerulus yang intak sekalipun, gangguan keseimbangan bahan-bahan vasoaktif yang berhubungan dengan vasokonstriksi intrarenal dapat mengakibatkan hipoksia kronik pada fase awal dari penyakit ginjal, sebelum terjadi perubahan histologis pada tubulointerstisial. Futrakul *et al.* pada penelitian hemodinamik radioisotop intrarenal pada pasien glomerulonefritis berat menunjukkan bahwa peningkatan resistensi arteriol eferen dan penurunan aliran kapiler peritubuler berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal yang reversible. Perubahan aliran peritubuler yang reversible dicerminkan oleh adanya perbaikan gangguan keseimbangan bahan vasoaktif di ginjal. Observasi yang lebih dalam dilaporkan pada penelitian korelasi antara penurunan aliran kapiler peritubuler dan disfungsi tubular pada pasien

diabetes mellitus (DM) tipe 2 dengan normoalbuminuri. Hasil penelitian ini mendukung konsep hipoksia dapat menginduksi jejas tubulointerstisial, yang mengakibatkan terjadinya gagal ginjal terminal pada pasien dengan berbagai jenis penyakit ginjal.⁷

Dari berbagai bahan vasoaktif, aktivasi sistem renin-angiotensin (SRA) lokal mempunyai peran yang sangat penting karena dapat mengakibatkan konstriksi arteriol eferen, hipoperfusi kapiler peritubuler postglomerulus dan hipoksia tubulointerstisial pada kompartemen dibawahnya. Angiotensin II secara langsung merusak sel endotel. Mekanisme lain angiotensin II menyebabkan hipoksia melalui respirasi sel yang tidak efektif dan stres oksidatif. Jadi angiotensin II menginduksi hipoksia melalui mekanisme hemodinamik dan non hemodinamik.⁴

Jumlah oksigen (O_2) yang dihantarkan merupakan hasil dari aliran darah dan konsentrasi O_2 arteri. Oksigen transport (DO_2) merupakan hasil perkalian volume sekuncup jantung X persentase saturasi O_2 hemoglobin X $1,39 \times$ kadar hemoglobin. Sehingga anemia pada penyakit ginjal dapat mempercepat penurunan fungsi ginjal melalui induksi terhadap hipoksia tubulointerstisial.¹³

Hipoksia juga berperan pada patogenesis penyakit ginjal stadium awal dan terjadi sebelum ditemukan jejas pada struktur tubulo interstisial. Kapiler peritubuler merupakan lanjutan dari arteriol eferen glomerulus. Gangguan pada kapiler glomerulus, sebagai contoh; glomerulosklerosis, secara otomatis mengakibatkan penurunan perfusi peritubuler dan asupan oksigen tubulus. Stagnasi dari aliran darah peritubuler berhubungan dengan hipoksia interstisial, mengakibatkan jejas

tubulointerstisial dan hilangnya kapiler peritubuler secara histologis.⁹

Penyakit ginjal kronis juga berhubungan dengan kejadian-kejadian stres oksidatif. Angiotensin II juga berperan pada stress oksidatif ginjal dengan jalan merangsang NADPH oksidase. Anemia ginjal juga berperan pada stress oksidatif, dimana eritrosit merupakan komponen antioksidan utama darah. Superoksida mengakibatkan penurunan *nitric oxide* (NO). Penekanan NO oleh adanya stres oksidatif dapat menstimulasi respirasi mitokondria dan memisahkan dari konsumsi energi kimia mengakibatkan hipoksia jaringan. Pengurangan stres oksidatif akan memperbaiki oksigenasi ginjal.¹⁰

Peningkatan kebutuhan metabolisme, sel mungkin mengalami keadaan hipoksia relatif walaupun aliran darah normal. Pada penelitian menggunakan teknik *blood oxygen level-dependent* (BOLD)-*magnetic resonance imaging* (MRI) menunjukkan, induksi streptozotocin pada ginjal penderita diabetes terjadi hipoksia jaringan pada fase awal, sebelum terjadi perubahan struktur. Hal ini dijelaskan oleh hiperfiltrasi yang terjadi pada awal nefropati diabetes mengakibatkan peningkatan aliran natrium menuju sel tubulus, reabsorpsi natrium yang berlebihan pada tubulus menyebabkan penurunan asupan oksigen dan mengakibatkan hipoksia tubulus.⁴

Peningkatan permeabilitas membran oleh Ampotericin B, suatu antibiotik polyene yang sangat nefrotoksik, memicu peningkatan transport sodium aktif dan konsumsi oksigen sehingga memicu hipoksia pada tubulus yang mempunyai asupan oksigen terbatas. Obat AINS menghambat sintesa prostanoide yang menyebabkan eksaserbasi hipoksia medula ginjal melalui dua mekanisme :

hipoperfusi regional dan peningkatan transport tubulus. Bahan kontras radiografi dapat menurunkan tekanan parsial oksigen akibat adanya diuretik osmosis dan peningkatan beban kerja tubulus.¹¹

Mekanisme kerusakan ginjal akibat hipoksia

Ginjal merupakan organ tubuh dengan perfusi paling baik, bila dibandingkan dengan berat organ dan asupan oksigen permenit. Namun tekanan oksigen jaringan pada parenkim ginjal jauh lebih rendah dibandingkan organ lain dan tekanan terendah ada pada vena ginjal. Medula ginjal merupakan salah satu bagian tubuh dengan tekanan oksigen terendah. Perbedaan ini dijelaskan oleh adanya asupan oksigen yang tinggi dan tekanan oksigen jaringan yang rendah serta arsitektur unik vaskuler ginjal. Pada korteks dan medula ginjal, cabang-cabang arteri dan vena ginjal berjalan secara paralel dan kontak erat antara satu dengan yang lain dalam jarak yang panjang. Hal ini memberikan kesempatan difusi oksigen dari sistem arteri menuju sistem vena sebelum masuk menuju kapiler. Mekanisme ini menjelaskan rendahnya tekanan oksigen di medula dan korteks ginjal.¹²

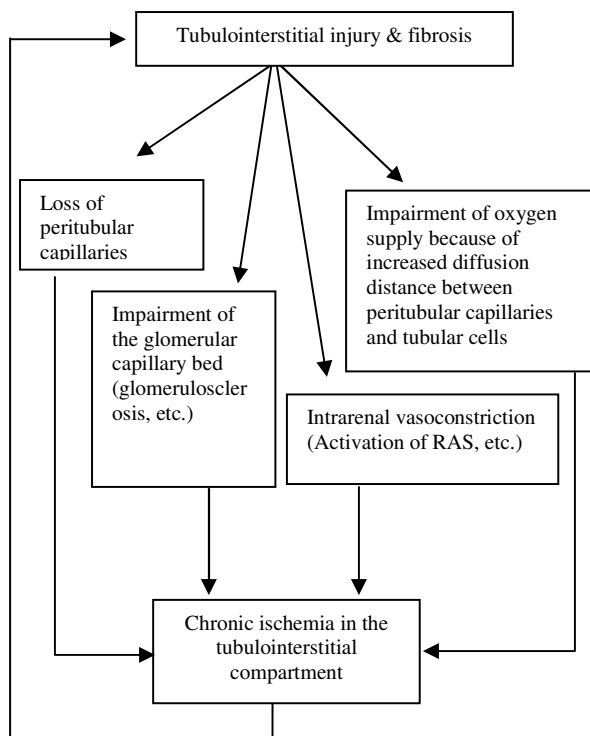
Segmen tubulus sebagian besar mempunyai kapasitas yang terbatas terhadap energi yang bersifat anaerobik sehingga tergantung pada oksigen dalam memelihara reabsorpsi aktif solut transtubulus. Kombinasi antara terbatasnya asupan oksigen jaringan dan tingginya kebutuhan oksigen merupakan faktor utama ginjal lebih mudah mengalami jejas iskemi akut.¹¹

Kapiler peritubuler ginjal merupakan basis struktur dari transport oksigen yang adekuat untuk sel tubulus, penurunan densitas kapiler ini berhubungan penyakit ginjal kronis. Bohle¹² dan rekan, pada penelitian biopsi ginjal manusia

menunjukkan penurunan jumlah kapiler peritubuler berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal yang progresif. Penelitian terbaru, hilangnya kapiler peritubuler ditunjukkan pada berbagai model binatang, meliputi: glomerulonefritis, model ginjal *remnant*, obstruksi uretra, iskemi, stenosis arteri renalis. Penurunan densitas kapiler peritubuler terjadi dengan cepat dalam hitungan hari sejak terjadinya rangsangan awal dan tetap bertahan dalam beberapa minggu.

Kerusakan tubulointerstisial akibat hipoksia melalui mekanisme yang multifaktorial. Hipoksia dapat mengaktifasi fibroblas, perubahan metabolisme matriks ekstrasel pada sel-sel ginjal, dan fibrogenesis. Aktifasi interstitial fibrosis akibat hipoksia dan peningkatan deposit matriks ekstrasel akan mengakibatkan gangguan aliran darah dan asupan oksigen. Sel tubulus ginjal yang mengalami hipoksia lebih mudah mengalami gangguan fungsi mitokondria dan defisit energi yang menetap. Hipoksia juga menginduksi apoptosis tubulus ginjal dan sel endotel melalui mekanisme mitokondria. Analisis histologis pada model tikus membuktikan apoptosis sel tubulus ginjal akibat keadaan hipoksia. Penelitian ini membuktikan peranan iskemia kronik akibat kapiler *derangement* sebagai mediator gagal ginjal terminal.¹³

Penurunan tekanan oksigen jaringan pada ginjal yang sakit merupakan konsekuensi berkurangnya jumlah dan hipoperfusi kapiler. Rendahnya tekanan oksigen tidak hanya mengganggu pembentukan energi tetapi juga regulasi fungsi seluler dan stimulus spesifik gen-gen tertentu.¹⁴



Gambar 1. Mekanisme kerusakan tubulointerstisial akibat hipoksia kronik¹⁴

Perubahan pada ginjal akibat hipoksia

Seperti halnya pada semua sel, anoksia pada sel ginjal mengakibatkan penekanan pada penyimpanan energi, perubahan gradien elektrolit, disrupsi dari *actin cytoskeleton*, aktivasi pospolipase dan perubahan ekspresi gen. Hipoksia ginjal menginduksi hilangnya polaritas epitel sepanjang tubulus proksimal dan induksi selektif fragmentasi DNA pada gen *growth-response* (memicu apoptosis) sepanjang *medullary thick limbs*. Jejas iskemi pada vaskular ginjal mengakibatkan peningkatan aktifitas renovaskular dan merupakan predisposisi iskemi sekunder akibat hipotensi selama fase pemulihan pada gagal ginjal akut. Iskemia juga menginduksi antigen

histokompatibilitas pada sel tubulus ginjal dan *intercellular adhesion molecules* pada sel endotel menyebabkan agregasi trombosit dan netrofil.¹⁵

Kerusakan akibat anoksia sepanjang tubulus ditentukan oleh lebih mudahnya terjadi hipoksia pada berbagai segmen nefron dan gradien oksigen jaringan. Glomerulus dan *collecting ducts* mempunyai daya tahan yang lebih baik terhadap keadaan hipoksia. Namun tubulus proksimal dan distal secara intrinsik lebih peka terhadap hipoksia. Gradien oksigen intrarenal lebih berperan pada kerusakan tubulus *in vivo*. Gradien oksigen intrarenal setelah iskemia ginjal mencerminkan distribusi jejas tubulus ginjal. Medula ginjal bagian luar merupakan tempat utama kerusakan ginjal karena adanya hipoksia regional dan tubulus yang rentan terhadap hipoksia. Sedangkan medula bagian dalam mempunyai daya tahan yang lebih baik, karena struktur anatominya dan kebutuhan metabolismenya lebih rendah. Korteks bukan merupakan target karena lokasinya paling jauh dari asupan oksigen dan strukturnya *susceptible*.¹⁶ Fragmentasi dan pembengkakan sel merupakan respon tubulus terhadap hipoksia. Perbedaan respon terhadap hipoksia berhubungan dengan perbedaan fungsi antara segmen-segmen nefron.¹⁷

Derajat atrofi tubulus dan fibrosis interstitial, berhubungan dengan beratnya gagal ginjal. Fibrosis meningkat pada penyakit ginjal kronis yang berasal dari hipoksia intrarenal akibat peningkatan konsumsi oksigen pada nefron *remnant*. Hipoksia menyebabkan peningkatan ekspresi antigen dan pelepasan sitokin pada tubulus yang merangsang pembentukan kolagen intrarenal. Tidak ada alat yang dapat mengukur aliran darah atau oksigen intrarenal, sehingga hal ini hanya dapat diukur secara tidak langsung. Hilangnya kapasitas

konsentrasi urin merupakan salah satu alat ukur yang paling sensitif untuk mengetahui kerusakan ginjal pada keadaan hipoperfusi.¹¹

Patofisiologi terjadinya gagal ginjal akut akibat hipoksia

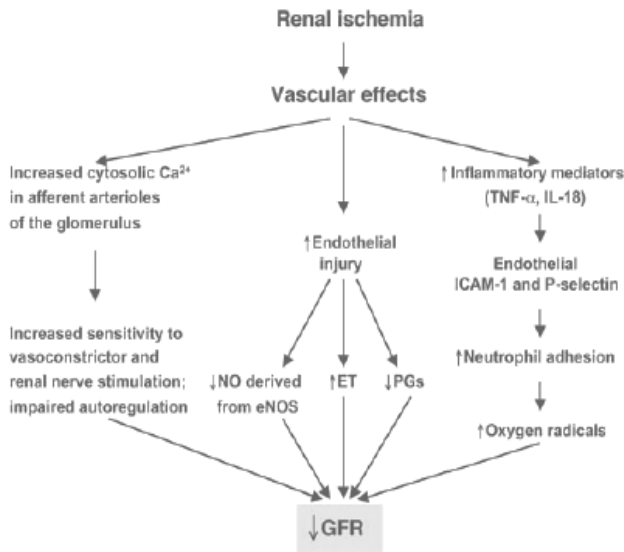
Gagal ginjal akut (GGA) ditandai dengan hilangnya secara mendadak kemampuan ginjal untuk mengekskresi hasil metabolit, konsentrasi urin, keseimbangan cairan dan elektrolit. Mekanisme GGA melibatkan vaskular dan tubulus. Faktor penting yang berperan iskemia pada GGA meliputi penurunan aliran darah dengan berkurangnya oksigen dan substrat yang dialirkan ke sel tubulus ginjal, peningkatan kebutuhan oksigen tubulus.¹⁸

Pada percobaan binatang didapatkan, jejas iskemi akut berhubungan dengan hilangnya autoregulasi ginjal. Disamping vasodilatasi sebagai respon normal terhadap iskemia juga terjadi vasokonstriksi sebagai respon terhadap peningkatan stimulasi saraf ginjal. Juga terjadi sebagai respon peningkatan norepineprin eksogen dan endotelin sebagai akibat iskemia. Abnormalitas vaskuler ini mungkin berhubungan dengan resultan dari peningkatan *cytosolic calcium* pada arteriol aferen glomerulus. *Calcium channel blocker* (CCB) dapat mengembalikan gangguan fungsi autoregulasi dan meningkatkan sensitifitas saraf ginjal. Hal ini memperkuat peran *cytosolic calcium* pada ginjal iskemi. CCB juga berperan mengurangi toksisitas sikloforin sebagai imunosupresan pada penderita transplantasi ginjal, bila diberikan sebelum pemberian obat.¹⁹

Bendungan pada ginjal merupakan salah satu gambaran penting iskemi pada gagal ginjal akut. Bendungan ini memperburuk hipoksia yang terjadi pada medula, tubulus proksimal dan *loop*

henle. Iskemia pada GGA berhubungan dengan kerusakan endotel sebagai akibat peningkatan bahan-bahan antioksidan. Hal ini dibuktikan dengan observasi pada *activated leukocytes* memperburuk iskemi pada ginjal, namun hal ini tidak terjadi pada pengamatan dengan lekosit dari pasien dengan granulomatus kronis dimana tidak terbentuk *reactive oxygen species* (ROS). Bahan-bahan oksidan menyebabkan penurunan eNOS dan prostaglandin vasodilator juga meningkatkan endotelin, suatu vasokonstriktor, semua hal tersebut meningkatkan efek vasokonstriksi pada GGA.¹⁸

Disfungsi tubulus berupa gangguan reabsorpsi natrium dan air merupakan karakteristik GGA. Penelitian terbaru dengan teknik selular dan molekular memberikan informasi tentang gangguan struktural di tubulus pada ginjal yang mengalami gangguan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Penelitian *in vitro* memakai bahan kimia sebagai bahan anoksia, abnormalitas *cytoskeleton* pada tubulus proksimal berhubungan dengan translokasi Na^+/K^+ -ATPase dari membran basolateral ke apikal. Hal ini menjelaskan penyebab penurunan reabsorpsi natrium di tubulus pada GGA. Penelitian *in vitro* menunjukkan peningkatan mendadak konsentrasi *cytosolic calcium* selama hipoksia akut, sebagai bukti adanya jejas tubulus, dapat diukur melalui pelepasan *lactic dehydrogenase* (LDH).²⁰



Gambar 2. Patofisiologi gagal ginjal akut iskemik¹⁸

Cystein protease, yang berperan pada jalur proteolitik, menjelaskan penurunan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal. Gangguan tubulus yang berdiri sendiri tidak dapat menjelaskan penurunan LFG sebagai akibat retensi nitrogen dan juga peningkatan BUN dan serum kreatinin. Beberapa jalur yang dianggap bertanggung jawab terhadap hal ini pada GGA adalah hilangnya membran *brush border*, berkurangnya sel-sel tubulus proksimal dan penurunan reabsorpsi natrium pada tubulus proksimal. Pelepasan sel epitel tubulus ke lumen selama terjadinya iskemia menambah volume sel tubulus dan matriks ekstra sel mengakibatkan terjadinya obstruksi intraluminal yang mempercepat penurunan LFG pada GGA. Inflamasi juga terbukti berperan dalam patogenesis dari penurunan LFG yang berhubungan dengan jejas iskemi ginjal akut. Hipoksia pada tubulus proksimal menyebabkan peningkatan pelepasan NO. Oksigen radikal sebagai *scavenger* NO akan menghasilkan

peroxynitrite yang menyebabkan kerusakan tubulus selama iskemia.²¹

Patofisiologi terjadinya penyakit ginjal kronis akibat hipoksia

Studi histologis pada ginjal manusia membuktikan hilangnya kapiler peritubuler berhubungan dengan fibrosis interstitial dan atrofi tubulus. Hubungan yang bermakna antara kerusakan peritubuler dan hipoksia atau iskemia jaringan dibuktikan pada penelitian terbaru dengan model binatang. Penelitian Ohashi *et a.*, menekankan pentingnya peran disrupsi kapiler peritubuler pada perjalanan penyakit ginjal dan pada gangguan fungsi ginjal, yang diamati pada model tikus Wistar-Kyoto dengan anti-GBM nephritis. Analisis statistik juga menunjukkan hubungan bermakna antara jumlah kapiler peritubuler sebagai indikator fungsi ginjal.¹³ Penelitian dengan melakukan blokade pada NO, suatu vasodilator yang poten dan faktor inhibisi platelet, pada model trombosis mikroangiopati menunjukkan adanya inhibisi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) mengakibatkan eksaserbasi jejas tubulointerstisial. Kang, membuktikan hilangnya kapiler berhubungan dengan hilangnya *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada ginjal, hal yang mempermudah terjadinya kehilangan sel endotel dan gangguan angiogenesis. Berkurangnya densitas kapiler peritubuler juga terjadi setelah kejadian iskemia, mengakibatkan penurunan tekanan parsial oksigen (PO₂) yang menetap dan progresifitas dari penyakit ginjal.²²

Mekanisme kerusakan tubulointerstisial yang disebabkan oleh hipoksia merupakan hal yang multifaktorial. Hipoksia dapat mengaktifasi fibroblas dan perubahan metabolisme matriks

ekstrasel pada sel ginjal yang mengarah pada proses fibrogenesis yang selanjutnya akan mengakibatkan gangguan aliran darah peritubuler dan asupan oksigen. Sel tubulus ginjal yang mengalami hipoksia akan lebih mudah kehilangan fungsi mitokondria dan energi yang persisten. Tanaka pada penelitiannya menyatakan hipoksia menginduksi apoptosis sel tubulus dan endotel ginjal melalui jalur mitokondria. Analisis molekular in vivo membuktikan hipoksia menginduksi apoptosis pada sel tubulus ginjal dengan atrofi tubulus. Penelitian ini membuktikan peran penting hipoksia kronis yang berhubungan dengan *derangement* kapiler sebagai mediator progresifitas penyakit ginjal kronis.¹³

Pada percobaan pada babi dengan asupan tinggi kolesterol dan atau stenosis arteri renalis, pada pencitraan dengan *electronbeam computed tomography* menunjukkan adanya perfusi korteks yang rendah yang berhubungan dengan fibrosis ginjal, stress oksidatif, dan penurunan LFG.²³ Penelitian oleh Matsumoto, terjadi hipoksia di kompartemen tubulointerstisial pada model tikus dengan glomerulonefritis progresif kronis. Kerusakan histologis juga ditemukan pada hipoksia tubulointerstisial pada penyakit ginjal kronis. Berpatokan pada peran iskemia pada jejas tubulointerstisial, anemia mempunyai peranan dalam percepatan penurunan fungsi ginjal pada penyakit ginjal. Hal ini terbukti bahwa anemia merupakan faktor resiko independen yang bermakna terhadap peningkatan serum kreatinin dua kali lipat atau penyakit ginjal kronis pada pasien DM tipe 2 dengan tekanan darah terkontrol baik.¹³

RINGKASAN

Ginjal merupakan organ tubuh dengan perfusi paling baik, namun tekanan oksigen jaringan pada parenkim ginjal jauh lebih rendah dibandingkan organ lain sehingga ginjal rentan terhadap keadaan hipoksia. Hipoksia pada ginjal merupakan akibat dari berkurangnya kapiler peritubuler, penurunan tekanan oksigen jaringan sebagai akibat berkurangnya kapiler, gangguan regulasi fungsi sel dan induksi berbagai macam gen sebagai akibat gangguan penyediaan energi akibat hipoksia. Semua hal tersebut menunjukkan peran penting hipoksia pada progresifitas penyakit ginjal. Pemahaman tentang hal ini, mendorong pentingnya penanganan hipoksia sebagai target terapi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Bethesda. USRDS 2000 annual data report. New York: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 2000.
2. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, deJong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244–52.
3. Maxwell P. HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2712-22.

4. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-25.
5. Choi YJ, Chakraborty S, Nguyen V, Nguyen C, Kim BK, Shim SI, Suki WN, Truong LD. Peritubular capillary loss is associated with chronic tubulointerstitial injury in human kidney: altered expression of vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol* 2000;31:1491-7.
6. Norman JT, Orphanides C, Garcia P, Fine LG. Hypoxia induced changes in extracellular matrix metabolism in renal cells. *Exp Nephrol* 1999;7:463-9.
7. Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotch S, Chairatanarat T, Futrakul P, Suwanwalaikorn S. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;32:59-65.
8. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
9. Matsumoto M, Tanaka T, Yamamoto T, Noiri E, Miyata T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Hypoperfusion of capillaries induced chronic hypoxia prior to progression of tubulointerstitial injury in a progressive model of rat glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1574-81.
10. Palm F, Cederberg J, Hansell P, Liss P, Carlsson PO. Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension. *Diabetologia* 2003;46:1153-60.
11. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla: its implication for disease. *N Eng J Med* 1995;332:647-55.
12. Eckardt K, Bernhardt WM, Weidemann A, Wernecke C, Rosenberger C, Wiesener WS, Willam C. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney Int* 2005;68:S46-S51.
13. Nangaku M. Mechanism of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-25.
14. Nangaku M. Mechanism of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathway to end-stage renal failure. *Internal medicine* 2004;43:9-17.
15. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Bonventre JV. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:812-6.
16. Shanley PF, Rosen MD, Brezis M, Silva P, Epstein FH, Rosen S. Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *Am J Pathol* 1986;122:462-8.
17. Brezis M, Epstein FH. Cellular mechanisms of acute ischemic injury in the kidney. *Annu Rev Med* 1993;44:27-37.
18. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin. Invest* 2004;114:5-14.

19. Neumayer HH, Wagner K. Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem: outcome of two prospective, randomized clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:S170-S177.
20. Edelstein CL. Effect of glycine on prelethal and postlethal increases in calpain activity in rat renal proximal tubules. *Kidney Int* 1997;52:1271-8.
21. Noiri E. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;28:F948-F957.
22. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F887-F899.
23. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP. Distinct renal injury in early atherosclerosis and renovascular disease. *Circulation* 2002;106:1165-71.