

PERAN NITRIT OKSIDA TERHADAP TEKANAN DARAH

Rahmi^{1*}, Sharlini Desfika Nasution², Yulia Fauziyah³

^{1,2,3}Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

[*Email Korespondensi: rahmi@umsu.ac.id]

Abstract: The Role of Nitric Oxide on Blood Pressure. Hypertension is the most important modifiable risk factor for all causes of morbidity and mortality worldwide associated with increased risk of cardiovascular diseases such as coronary heart disease, heart failure, stroke, myocardial infarction, atrial fibrillation and peripheral artery disease. Blood pressure and prevalence of hypertensive patients increase with age. Physiologically, blood pressure maintenance involves a complex interaction of various elements of an integrated neurohumoral system that includes the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS), the role of the natriuretic peptide, the endothelium, the Sympathetic Nervous System (SNS) and the immune system. Nitric oxide is one of the important signaling molecules in vascular homeostasis. Decreased bioavailability of NO is a major factor linking oxidative stress with endothelial dysfunction and hypertension.

Keywords : Blood pressure, Hypertension, Nitric oxide

Abstrak: Peran Nitrit Oksida Terhadap Tekanan Darah. Hipertensi merupakan faktor risiko paling penting yang dapat dimodifikasi untuk semua penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia yang dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, infark miokard, fibrilasi atrium dan penyakit arteri perifer. Tekanan darah dan prevalensi pasien hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia. Pemeliharaan tekanan darah secara fisiologis melibatkan interaksi kompleks dari berbagai elemen sistem neurohumoral terintegrasi yang mencakup *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS), peran peptida natriuretik, endotelium, *Sympathetic Nervous System* (SNS) dan sistem kekebalan tubuh. Nitrit oksida merupakan salah satu molekul pensinyalan penting dalam mempertahankan homeostatis vaskular. Penurunan bioavailabilitas NO adalah faktor utama yang menghubungkan stres oksidatif dengan disfungsi endotel dan hipertensi.

Kata Kunci : Hipertensi, Tekanan Darah, Nitrit Oksida

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang menjadi salah satu penyebab utama kematian prematur di dunia. Organisasi kesehatan dunia (*World Health Organization/WHO*) mengestimasi saat ini prevalensi hipertensi secara global sebesar 22% dari total penduduk dunia. Prevalensi penderita hipertensi di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 658.201 orang (8,84%), provinsi Sumatera Utara mencapai 41.382 orang (6,07%) dan kota Medan mencapai 7.174 orang

(5,17%). Dari sejumlah penderita tersebut, hanya kurang dari seperlima yang melakukan upaya pengendalian terhadap tekanan darah (Riskesmas, 2018). Kurang dari separuh penderita hipertensi menyadari kondisi mereka dan banyak lainnya sadar tetapi tidak diobati atau tidak diobati secara teratur. Padahal keberhasilan pengobatan hipertensi dapat mengurangi beban penyakit dan kematian secara global (Oparil et al., 2018). Dari sejumlah penderita tersebut, hanya kurang dari seperlima yang melakukan upaya pengendalian terhadap

tekanan darah yang dimiliki (Risikesdas, 2018).

Hipertensi adalah faktor risiko paling penting yang dapat dimodifikasi untuk semua penyebab morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, infark miokard, fibrilasi atrium dan penyakit arteri perifer. Kurang dari separuh penderita hipertensi menyadari kondisi mereka dan lainnya sadar tetapi tidak diobati atau tidak diobati secara teratur. Padahal keberhasilan pengobatan hipertensi dapat mengurangi beban penyakit dan kematian secara global (Oparil et al., 2018).

Tekanan darah dan prevalensi pasien hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia pada kedua jenis kelamin. Laki – laki dengan usia yang lebih muda memiliki tekanan darah yang lebih tinggi dibanding dengan perempuan, tetapi peningkatan tekanan darah per dekade lebih tinggi pada perempuan. Pada usia 60 tahun, perempuan memiliki rata – rata tekanan darah dan prevalensi hipertensi yang lebih tinggi dibanding dengan laki – laki (Mills, Stefanescu and He, 2020). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa perubahan hormon seks berperan penting dalam patofisiologi hipertensi pada perempuan sesudah menopause. Estrogen memengaruhi sistem vaskular yang menginduksi vasodilatasi, menghambat proses remodeling vaskular, memodulasi Renin–Angiotensin–Aldosterone System (RAAS) dan sistem saraf simpatis. Hal ini menyebabkan efek perlindungan pada kekakuan arteri selama usia reproduksi terbalik secara cepat sesudah menopause (Di Giosia et al., 2018).

Nitrit oksida (NO) adalah molekul pensinyalan autokrin dan parakrin yang sangat penting untuk mengatur fisiologi dan patologi kardiovaskular. Stres oksidatif, disfungsi diastolik, dan sebagian besar gangguan kardiovaskular, termasuk gagal jantung dan aritmia jantung, semuanya terkait

dengan kekurangan NO. eNOS dan nNOS adalah dua sintase NO konstitutif (cNOS) yang bertanggung jawab atas produksi NO dalam miokardium (Zhang, 2016). NO salah satu molekul pensinyalan penting dalam mempertahankan homeostatis vaskular. NO berfungsi sebagai penginduksi kuat relaksasi otot polos pembuluh darah dan pelebaran pembuluh darah terhadap respon sekresi asetilkolin melalui aktivasi soluble guanylate cyclase (sGC) yang menghasilkan upregulasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dan stimulasi *protein kinase G* (PKG). *Endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) adalah sumber utama produksi NO dalam sel endotel vaskular dan berperan penting dalam mengatur tonus pembuluh darah dan tekanan darah (Ramprasath et al., 2015; Xie et al., 2017)

Peran fisiologis NO dilakukan oleh *soluble guanylate cyclase* (sGC). NO mengaktifkan sGC sehingga terjadi peningkatan kadar *cyclic guanosine-3',5'-monophosphate* (cGMP) yang kemudian mengaktifkan molekul efektor intraseluler, cGMP-dependent protein kinases, cGMP-gated ion channels dan cGMP-regulated phosphodiesterases (Schlossmann and Hofmann, 2005; Mukherjee et al., 2014).

PENGATURAN TEKANAN DARAH

Tekanan darah sistolik adalah tekanan darah yang dihasilkan ketika jantung memompa darah ke seluruh tubuh dalam fase ejeksi. Sebaliknya tekanan darah diastolik adalah tekanan darah yang dihasilkan saat jantung beristirahat, ketika ventrikel penuh dengan darah yang dialirkan dari atrium (Kadir, 2016). Curah jantung dan resistensi perifer merupakan hasil dari tekanan darah. Oleh karena itu, peningkatan curah jantung dan/atau resistensi perifer dianggap sebagai penyebab hipertensi. Resistensi perifer ditentukan oleh perubahan fungsional dan anatomis pada arteri kecil dan arteriol. Volume sekuncup dan denyut jantung berkorelasi dengan kontraktilitas

miokard dan ukuran kompartemen vaskular.

Tekanan darah dipengaruhi oleh faktor perilaku, emosional, lingkungan dan kontrol intrinsik kardiovaskular. Variasi harian tekanan darah adalah jumlah respon terhadap rangsangan penekan ekstrinsik, fluktuasi spontan dan regulasi yang dipengaruhi oleh sistem saraf pusat, kekuatan mekanik yang dihasilkan oleh respirasi dan efek dari fenomena humoral dan vasomotor (Parati et al., 2013; Nishi, Bergamaschi and Campos, 2015).

Tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap variabilitas tekanan darah dalam 24 jam yang dinilai dengan variabilitas nyata rata-rata menunjukkan tekanan darah dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, merokok, olahraga, riwayat penyakit kardiovaskular, indeks massa tubuh, kolesterol, trigliserida, kadar gula darah, asam urat, laju filtrasi glomerulus, proteinuria dan mikroalbuminuria (Mena et al., 2017).

Hipertensi adalah kondisi di mana sistem pembuluh darah seseorang diatur pada tingkat tertentu. Hipertensi esensial, yang menyebabkan 95% pasien hipertensi, tidak memiliki penyebab yang jelas (Saxena et al., 2018). Menurut The Eighth Joint National Committee (JNC 8) hipertensi ditandai dengan hasil pengukuran tekanan darah sistolik (TDS) sebesar ≥ 140 mmHg atau dan tekanan darah diastolik (TDD) sebesar ≥ 90 mmHg (James et al., 2014).

Tekanan darah ditentukan oleh beberapa parameter sistem kardiovaskular, termasuk volume darah dan curah jantung (jumlah darah yang dipompa oleh jantung per menit) serta keseimbangan tonus arteri yang dipengaruhi oleh volume intravaskular dan sistem neurohumoral. Pemeliharaan tekanan darah secara fisiologis melibatkan interaksi kompleks dari berbagai elemen sistem neurohumoral terintegrasi yang mencakup *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS), peran peptida natriuretik, endotelium, *Sympathetic Nervous*

System (SNS) dan sistem kekebalan tubuh (Gambar 1). Gangguan dari faktor - faktor yang terlibat dalam pengendalian tekanan darah pada setiap komponen dari sistem neurohumoral terintegrasi ini dapat secara langsung atau tidak langsung menyebabkan peningkatan tekanan darah rata-rata, variabilitas tekanan darah atau keduanya dari waktu ke waktu yang mengakibatkan kerusakan organ target seperti hipertrofi ventrikel kiri, gagal ginjal kronis yang berakhir pada penyakit kardiovaskular (Hall and Hall, 2018).

RAAS memiliki efek luas pada regulasi tekanan darah, memediasi retensi natrium, tekanan natriuresis, sensitivitas garam, vasokonstriksi, disfungsi endotel dan cedera vaskular yang memainkan peran penting dalam patogenesis hipertensi. Tekanan natriuresis merupakan mekanisme peningkatan tekanan perfusi ginjal (gradien antara tekanan arteri dan vena ginjal) yang menyebabkan penurunan reabsorpsi natrium dan peningkatan ekskresi natrium. Renin dan prekursornya, prorenin, disintesis dan disimpan dalam sel jukstaglomerulus ginjal dan dilepaskan sebagai respons terhadap berbagai stimulus. Fungsi utama renin adalah memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) memotong angiotensin I menjadi angiotensin II, yang merupakan pusat peran patogenetik RAAS pada hipertensi (Carey and Padia, 2018). *Atrial natriuretic peptide* (ANP) dan *brain natriuretic peptide* (BNP) memainkan peran penting dalam sensitivitas garam dan hipertensi karena memiliki sifat natriuretik dan vasodilator penting yang memungkinkan pemeliharaan keseimbangan natrium dan tekanan darah selama pemberian beban natrium (Kerkelä, Ulvila and Magga, 2015).

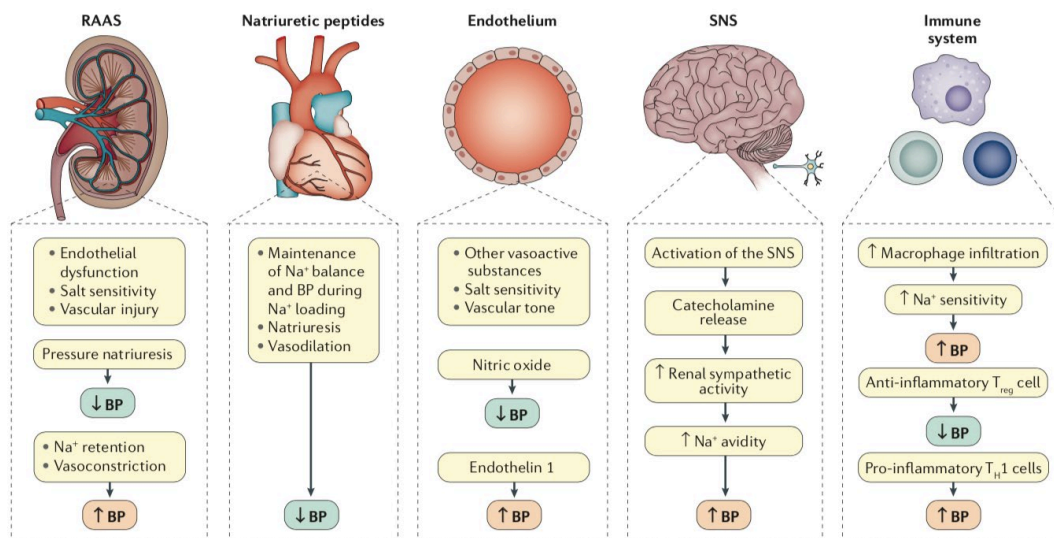
Endotelium adalah pengatur utama tonus vaskular dan penyumbang utama sensitivitas garam melalui nitrit oksida. NO secara terus - menerus dilepaskan oleh sel - sel endotel sebagai respon terhadap tegangan geser yang

diinduksi aliran sehingga menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah melalui aktivasi guanylate cyclase and generation of intracellular cyclic GMP. Gangguan produksi NO melalui penghambatan sintesis NO endotel (eNOS) yang diekspresikan secara konstitutif menyebabkan peningkatan tekanan darah dan perkembangan hipertensi pada hewan dan manusia. Penelitian yang mengevaluasi aktivitas NO pada manusia telah menunjukkan penurunan produksi NO pada pasien hipertensi dibandingkan dengan pasien normotensi (Shiekh et al., 2011; Khaddaj Mallat et al., 2017). Sel-sel endotel juga mensekresi berbagai zat vasoregulasi lainnya termasuk vasodilator seperti prostasiklin, faktor hiperpolarisasi yang diturunkan dari endotel dan vasokonstriktor seperti endothelin 1 (ET1), angiotensin II, prostanoids thromboxane A2 dan prostaglandin A2. ET1 adalah vasokonstriktor kuat yang mengaktifkan reseptor ET1 (ETA) di otot polos pembuluh darah (Kohan and Barton, 2014). Zat vasodilatasi lain yang disekresikan oleh berbagai jenis sel, seperti *calcitonin gene-related peptides*, *adrenomedullin* dan substansi P bekerja terutama melalui peningkatan pelepasan NO dari sel endotel. NO dan ET1 menentukan efek akhir dari endotelium pada tonus vaskular (Lazich and Bakris, 2011; Popolo et al., 2013).

Disfungsi endotel dalam pengaturan hipertensi kronis terkait dengan kombinasi cedera yang diinduksi tekanan langsung dan peningkatan stres oksidatif. Beberapa sistem enzim termasuk NADPH oxidase, xanthine oxidase dan cyclooxygenase, serta penurunan aktivitas superoxide dismutase yang menghasilkan reactive oxygen species (ROS). Anion superoksida yang berlebihan mengikat NO, menurunkan bioavailabilitas NO dan menghasilkan peroksinitrit oksidan pro-inflamasi. Penurunan bioavailabilitas NO adalah faktor utama yang menghubungkan stres oksidatif dengan disfungsi endotel dan hipertensi (Dharmashankar and Widlansky, 2010).

Sistem saraf simpatis umumnya lebih aktif pada orang dengan hipertensi dibandingkan pada individu normotensif. Banyak pasien hipertensi berada dalam keadaan ketidakseimbangan otonom dengan peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan aktivitas parasimpatis (DiBona, 2013). Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis menghasilkan disfungsi endotel yang dimediasi oleh reseptor α -1 adrenergik, vasokonstriksi, proliferasi otot polos pembuluh darah dan peningkatan kekakuan arteri yang berkontribusi pada perkembangan hipertensi (Fujita, 2014).

Respon sistem imun bawaan dan adaptif terlibat dalam pembentukan ROS dan perubahan inflamasi di ginjal, pembuluh darah dan otak pada pasien hipertensi. Respon imun dimediasi oleh makrofag, telah dikaitkan dengan hipertensi yang diinduksi oleh angiotensin II, aldosteron dan antagonis NO. Penurunan infiltrasi makrofag pada ginjal atau ruang periaortik dari aorta dan arteri berukuran sedang menyebabkan penurunan tekanan darah dan sensitivitas garam. Respon imun adaptif melalui sel T juga telah dikaitkan dengan asal-usul hipertensi dan kerusakan organ targetnya. Sel T mengekspresikan reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dan memediasi hipertensi yang bergantung pada angiotensin II. Kelainan pada sel T pro-inflamasi dan sel T regulator anti-inflamasi terlibat dalam kerusakan organ target yang diinduksi hipertensi, karena sel-sel ini mengatur proses inflamasi di ginjal dan pembuluh darah yang mendasari penyakit ginjal yang diinduksi hipertensi (Rodríguez-Iturbe et al., 2014; Bakris and Sorrentino, 2017). Dengan bertambahnya usia, produksi sel endotel dari faktor pertumbuhan vasokonstriksi seperti angiotensin II (Ang II) dan endotelin meningkat dan faktor vasodilatasi seperti NO, prostasiklin dan faktor hiperpolarisasi turunan endotel menurun. Hal ini menjadi awal mula perkembangan penyakit vaskular aterosklerosis (Walsh, Donnelly and Lyons, 2009).



Gambar 1. Sistem neuroendokrin dalam pengaturan tekanan darah (Hall and Hall, 2018)

NITRIT OKSIDA

Nitrat oksida (NO) berfungsi sebagai penginduksi kuat relaksasi otot polos pembuluh darah dan pelebaran pembuluh darah sebagai respons terhadap sekresi asetilkolin melalui aktivasi *soluble guanylate cyclase* (sGC), yang kemudian menghasilkan peningkatan regulasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) dan stimulasi protein kinase (PKG). *Endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) adalah sumber utama produksi NO dalam sel endotel vaskular dan berperan penting dalam mengatur tonus pembuluh darah dan tekanan darah (Xie et al., 2017)

Nitrit oksida merupakan salah satu molekul pensinyalan penting dalam mempertahankan homeostatis vaskular. NO disintesis dari oksidasi dan konversi katalitik *L-arginin* menjadi *citrulline* dengan adanya oksigen molekuler dan berbagai co-faktor seperti *tetrahydrobiopterin* (BH4), *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), *flavin mononukleotida* (FMN), dan *flavin adenin dinukleotida* (FAD). Konsentrasinya dalam sistem biologis diatur oleh aktivitas enzim *nitric oxide synthase* (NOS) (Ramprasath et al.,

2015). Sintesis NO terjadi melalui dua jalur berbeda yaitu nitric oxide synthase (NOS)-independen dan NOS-dependen. Jalur NOS-independen melibatkan reduksi nitrit menjadi NO. Jalur nitrat-nitrit-NO ini dianggap sebagai jalur pelengkap dari jalur klasik L-arginin-NOS. NOS terdapat dalam tiga isoform berbeda yang telah diidentifikasi, yaitu NOS endotel (eNOS), NOS neuronal (nNOS) dan NOS yang dapat diinduksi (iNOS) (Lundberg, Weitzberg and Gladwin, 2008).

Nitric Oxide Synthase endotel (eNOS) berperan dalam relaksasi vaskular, menghambat adhesi platelet dan sel darah putih, mencegah replikasi sel otot polos, meningkatkan angiogenesis serta mengontrol ekspresi vascular endothelium growth factor (VEGF) (Garcia and Sessa, 2019). nNOS berperan dalam pensinyalan neuronal di sistem saraf pusat, relaksasi otot polos vaskular dan non vaskular di sistem saraf perifer (Zhou and Zhu, 2009). iNOS berperan dalam respon imun melalui mekanisme pertahanan makrofag. Namun apabila iNOS diekspresikan dalam sel non imunitas, akan menyebabkan kerusakan jaringan.

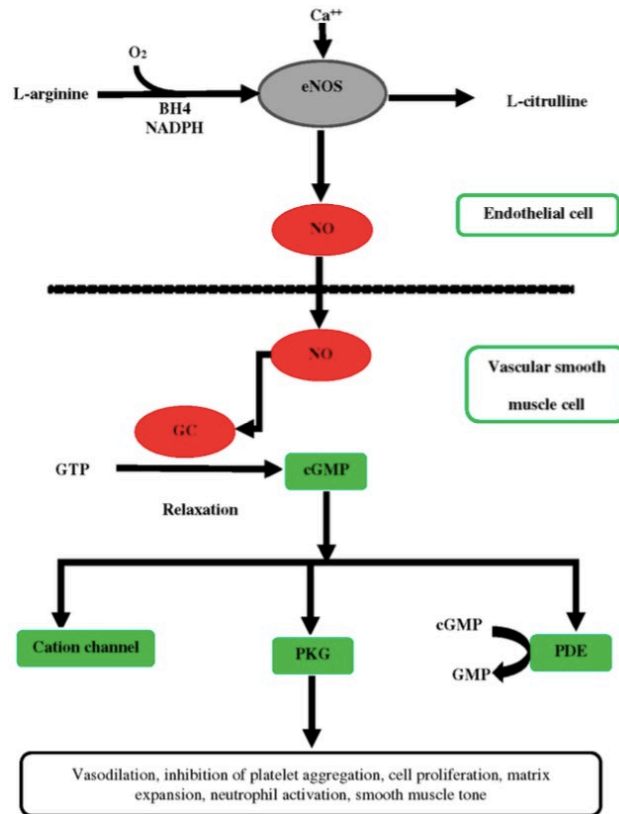
Ekspresi berlebihan dari iNOS akan meningkatkan produksi NO yang akhirnya akan bereaksi dengan radikal superoksida untuk menghasilkan Reactive Nitrogen Species (RNSs) seperti dinitrogen trioxide (N₂O₃) dan peroxynitrite (ONOO⁻). RNS ini memulai jalur stres oksidatif atau inflamasi tertentu yang mengarah ke berbagai kondisi patologis seperti penyakit Parkinson, Alzheimer, multiple sclerosis, stroke, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, celiac disease dan inflammatory bowel disease (Minhas, Bansal and Bansal, 2020).

Secara umum, eNOS dianggap sebagai isoform utama yang terlibat dalam kontrol fungsi vaskular. Namun, penelitian yang baru menunjukkan bahwa nNOS yang ada di endotel vaskular lebih berperan terhadap pemeliharaan homeostatis sistem vaskular. Selain itu, dalam kondisi fisiologis NO, nNOS juga menghasilkan hidrogen peroksida (H₂O₂) dan superoksida (O₂⁻) yang dianggap sebagai mediator utama dalam sinyal sel non-neuronal (Costa et al., 2016). nNOS juga berperan pada relaksasi vaskular endotel (Capettini et al., 2008). Penurunan produksi H₂O₂ karena penurunan kadar nNOS endotel akan berpengaruh terhadap disfungsi endotel seperti aterosklerosis dan hipertensi (Capettini et al., 2011; Silva et al., 2016).

Peran fisiologis NO dilakukan oleh soluble guanylate cyclase. NO mengaktifkan soluble guanylate cyclase sehingga terjadi peningkatan kadar

cyclic guanosine-3',5'-monophosphate (cGMP) yang kemudian mengaktifkan molekul efektor intraseluler, cGMP-dependent protein kinases, cGMP-gated ion channels dan cGMP-regulated phosphodiesterases (Schlossmann and Hofmann, 2005; Mukherjee et al., 2014).

Nitrit oksida dihasilkan dari konversi L-arginin menjadi L-sitrulin oleh NOS yang membutuhkan oksigen dan kofaktor tereduksi, tetrahydrobiopterin (BH₄) dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH). Peningkatan kalsium intraseluler sebagai respons terhadap agonis vasodilator seperti asetilkolin dan bradikinin menyebabkan aktivasi eNOS dan peningkatan produksi NO di sel endotel. NO berdifusi ke dalam sel otot polos pembuluh darah di mana ia mengaktifkan *soluble guanylyl cyclase* (sGC), pada gilirannya membentuk *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) untuk menimbulkan vasorelaksasi. Tingkat cGMP ditentukan oleh keseimbangan antara enzim *soluble guanylyl cyclase* (sGC) dan *Phosphodiesterase catabolizing enzyme* (PDE), yang memetabolisme cGMP menjadi metabolit yang tidak aktif secara biologis, 5'-GMP. Interaksi lain cGMP adalah dengan protein kinase G (PKG), yang diaktifkan pada stimulasi cGMP untuk memfosforilasi protein target yang berbeda pada stimulasi cGMP. Protein ini terlibat dalam vasodilatasi, aktivasi neutrofil, modulator tonus otot polos, dan ekspansi matriks (Gambar 2) (Wang-Rosenke, Neumayer and Peters, 2008; Ahmad et al., 2018).



Gambar 2. Sintesis nitrit oksida dari prekursor L-arginin pada sel endotel dan mekanisme vasodilatasi pada otot polos pembuluh darah (Ahmad et al., 2018)

Kelainan struktural dan fungsional pada pembuluh darah, termasuk disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif dan remodeling vaskular berkontribusi pada patogenesis hipertensi. Stres oksidatif didefinisikan sebagai peningkatan berkelanjutan dalam tingkat *reactive oxygen species* (ROS). Beberapa sistem enzim termasuk *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oxidase, *xanthine oxidase* dan *cyclooxygenase*, serta penurunan aktivitas *superoxide dismutase* yang menghasilkan ROS. Anion superoksida yang berlebihan mengikat NO, menurunkan bioavailabilitas NO dan menghasilkan peroksinitrit oksidan proinflamasi. Penurunan bioavailabilitas NO adalah faktor utama yang menghubungkan stres oksidatif dengan disfungsi endotel dan hipertensi (de Champlain et al.,

2004; Rodrigo, González and Paoletto, 2011).

Sistem transportasi L-Arginine (L-Arg) memainkan peran penting dalam mengatur bioavailabilitas NO ginjal dalam mengatur aliran darah ginjal dan tekanan arteri dalam kondisi fisiologis normal. Gangguan sistem transport L-Arg meningkatkan konsentrasi L-Arg plasma pada hipertensi dan mengurangi bioavailabilitas NO ginjal yang menyebabkan perfusi dan fungsi ginjal abnormal. Hal ini berkaitan dengan terjadinya hipertensi (Rajapakse and Mattson, 2013).

Peran sistem saraf simpatis dalam patogenesis terkait erat dengan perubahan bioavailabilitas NO. Peningkatan aliran simpatis dari serabut saraf aferen ginjal, mengaktifkan sistem renin-angiotensin ginjal dan Ang II dapat mengurangi transportasi L-Arginine di sel endotel yang menyebabkan penurunan

bioavailabilitas NO ginjal. Sehingga meningkatkan respon ginjal terhadap renal sympathetic nerve activity (RSNA). Penurunan kadar NO ginjal dapat mengakibatkan penurunan perfusi medula ginjal ke tingkat RSNA tertentu yang akhirnya dapat menyebabkan retensi natrium dan air yang mengarah ke hipertensi (Rajapakse et al., 2012).

Penelitian terdahulu pada hewan coba menunjukkan hubungan antara fungsi endotel, superoxide anion (O₂⁻) dan usia pada Wistar-Kyoto (WKY) normotensi dengan Spontaneously Hypertensive Stroke Prone (SHRSP) rat. O₂⁻ sebagai penentu utama bioavailabilitas NO dengan fungsi endotel. Penurunan bioavailabilitas NO seiring dengan bertambahnya usia pada WKY dan SHRSP betina akibat peningkatan produksi O₂⁻ (Hamilton et al., 2001). Peningkatan aktivitas NADPH-oxidase secara langsung ataupun tidak langsung menurunkan bioavailabilitas NO melalui O₂⁻ yang dikaitkan dengan pengaturan tonus vaskular (Fortuño et al., 2004; Zalba et al., 2005). Ada beberapa mekanisme yang menurunkan sintesis NO yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel, termasuk gangguan jalur arginin/NO, adanya polimorfisme gen eNOS, penurunan ketersediaan kofaktor dalam sintesis NO, peningkatan inhibitor NO sirkulasi, dan penghancuran NO oleh reaksi reaktif spesies oksigen (ROS) (Hermann, Flammer and Lüscher, 2006).

Penelitian sebelumnya juga telah mengaitkan penurunan kadar NO dengan peningkatan parameter klinis (tekanan darah sistolik, diastolik dan arteri rata-rata). Pada pasien hipertensi, ekspresi gen ADRB2 dan NOS3 berkurang dan ada hubungan kuat antara genotipe dan kadar NO. Interaksi varian kedua gen ini merusak respons vasodilatasi, menghasilkan peningkatan tekanan darah yang terkait dengan patofisiologi hipertensi. Ini mendukung teori bahwa interaksi gen-lingkungan memainkan peran kunci dalam perkembangan hipertensi dan penyakit kompleks lainnya (Kumar et al., 2014).

Hasil penelitian lainnya didapatkan kadar NO plasma pasien hipertensi lebih rendah dibandingkan dengan normotensi ($77.2 \pm 33.2 \mu\text{mole/L}$ dibanding dengan $88.0 \pm 40 \mu\text{mole/L}$, dengan $p < 0,0001$) (Kumar et al., 2014). Penelitian lainnya menunjukkan bahwa kadar NO serum pada remaja laki-laki normotensi dengan remaja laki-laki yang didiagnosis hipertensi juga memiliki perbedaan yang signifikan ($111.71 \pm 3.52 \mu\text{mol/ml}$ dibanding dengan $95.29 \pm 3.04 \mu\text{mol/ml}$, dengan $p < 0,0001$) (Aflyatumova et al., 2018).

KESIMPULAN

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosterone, fungsi peptida natriuretik, endotelium, sistem kekebalan tubuh, dan sistem neurohumoral simpatis adalah beberapa komponen sistem neurohumoral terintegrasi yang saling berhubungan dalam pemeliharaan tekanan darah secara fisiologis. Salah satu molekul pensinyalan yang paling penting untuk mempertahankan homeostatis vaskular adalah nitrit oksida, yang berfungsi sebagai pengatur utama tonus vaskular serta penyumbang utama sensitivitas garam. Tiga isoform NOS telah diidentifikasi: NOS endotel (eNOS), NOS neuronal (nNOS), dan NOS yang dapat diinduksi (iNOS). *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) umumnya dianggap sebagai isoform utama yang mengatur fungsi vaskular melalui relaksasi vaskular, penghentian adhesi platelet dan sel darah putih, pengurangan angiogenesis, dan pengendalian ekspresi faktor pertumbuhan endotelium dalam sel otot polos.

DAFTAR PUSTAKA

- Aflyatumova, G. N. et al. 2018. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vascular health and risk management*. 14: 213– 223.
- Ahmad, A. et al. 2018. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(9).

- Bakris, G. L. and Sorrentino, M. 2017. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Capettini, L. S. A. et al. 2011. Decreased production of neuronal NOS-derived hydrogen peroxide contributes to endothelial dysfunction in atherosclerosis. *British journal of pharmacology*, 164(6): 1738–1748.
- Carey, R. M. and Padia, S. H. 2018. Physiology and Regulation of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. in Singh, A. K. and Williams, G. H. (eds) *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)*. Academic Press: 1–25.
- Costa, E. D. et al. 2016. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases. *Frontiers in physiology*. 7: 206.
- De Champlain, J. et al. (2004) 'Oxidative stress in hypertension.', *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, 26(7–8), pp. 593–601. Available at: <https://doi.org/10.1081/ceh-200031904>.
- DiBona, G. F. 2013. Sympathetic Nervous System and Hypertension. *Hypertension*. 61(3): 556–560.
- Di Giosia, P. et al. 2018. Gender Differences in Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Hypertension. *Current Atherosclerosis Reports*. 20(3): 13.
- Fujita, T. 2014. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 25(6): 1148–1155.
- Fortuño, A. et al. 2004. Association of increased phagocytic NAD(P)H oxidase- dependent superoxide production with diminished nitric oxide generation in essential hypertension. *Journal of hypertension*. 22: 2169–2175.
- Garcia, V. and Sessa, W. C. 2019. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *British journal of pharmacology*. 176(2): 189–196.
- Hamilton, C. A. et al. 2001. Superoxide Excess in Hypertension and Aging. *Hypertension*. 37(2): 529–534.
- Hall, M. E. and Hall, J. E. 2018. Pathogenesis of Hypertension in Bakris, G. L. and Sorrentino, M. J. (eds) *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Third Edition)*. Elsevier: 33–51.
- Hermann, M., Flammer, A. and Lüscher, T. F. 2006. Nitric oxide in hypertension. *Journal of clinical hypertension*. United States. 8(12 Suppl 4): 17–29.
- James, P. A. et al. 2014. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults:report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. United States, 311(5): 507–20.
- Kadir, A. 2016. Hubungan patofisiologi hipertensi dan hipertensi renal. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. vol. 5(1), 15-25. <https://doi.org/10.30742/jikw.v5i1.2>.
- Kementerian Kesehatan RI. 2019. Laporan Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes.
- Kerkelä, R., Ulvila, J. and Magga, J. 2015. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*. 4(10).
- Khaddaj Mallat, R. et al. 2017. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 54(7–8): 458–470.
- Kohan, D. E. and Barton, M. 2014. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney International*. 86(5): 896–904.
- Kumar, R. et al. 2014. Interactions Between the Genes of Vasodilatation Pathways Influence Blood Pressure

- and Nitric Oxide Level in Hypertension. *American journal of hypertension*. 28.
- Lazich, I. and Bakris, G. L. 2011. Endothelin antagonism in patients with resistant hypertension and hypertension nephropathy. *Contributions to nephrology*. Switzerland. 172: 223–234.
- Lundberg, J. O., Weitzberg, E. and Gladwin, M. T. 2008. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature reviews. Drug discovery*. England. 7(2): 156–167.
- Mena, L. J. et al. 2017. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association, 6(10).
- Mills, K. T., Stefanescu, A. and He, J. 2020. The global epidemiology of hypertension. *Nature reviews. Nephrology*. 16(4): 223–237.
- Minhas, R., Bansal, Y. and Bansal, G. 2020. Inducible nitric oxide synthase inhibitors: A comprehensive update. *Medicinal research reviews*. United States. 40(3): 823–855.
- Mukherjee, P. et al. 2014. Development of nitric oxide synthase inhibitors for neurodegeneration and neuropathic pain. *Chem. Soc. Rev.* The Royal Society of Chemistry. 43(19): 6814–6838.
- Nishi, E.E., Bergamaschi, C.T. and Campos, R.R. (2015) 'The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation', *Experimental Physiology*, 100(5), pp. 479–484. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079889>.
- Oparil, S. et al. 2018. Hypertension. *Nature reviews. Disease primers*. 4: 18014.
- Parati, G. et al. (2013) 'Assessment and management of blood-pressure variability', *Nature reviews. Cardiology*, 10(3), p. 143–155. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>.
- Popolo, A. et al. 2013. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free radical research*. England. 47(5): 346–356.
- Rajapakse, N. et al. 2012. Evidence that renal arginine transport is impaired in spontaneously hypertensive rats. *American journal of physiology. Renal physiology*. 302: F1554-62.
- Rajapakse, N. W. and Mattson, D. L. 2013. Role of cellular L-arginine uptake and nitric oxide production on renal blood flow and arterial pressure regulation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins. 22(1): 45–50.
- Ramprasath, T. et al. 2015. Regression of oxidative stress by targeting eNOS and Nrf2/ARE signaling: a guided drug target for cardiovascular diseases. *Current topics in medicinal chemistry*. United Arab Emirates. 15(9): 857–871.
- Rodrigo, R., González, J. and Paoletto, F. (2011) 'The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension.', *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(4), pp. 431–440. Available at: <https://doi.org/10.1038/hr.2010.264>.
- Rodríguez-Iturbe, B. et al. 2014. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nature reviews. Nephrology*. England. 10(1): 56–62.
- Schlossmann, J. and Hofmann, F. 2005. cGMP-dependent protein kinases in drug discovery. *Drug discovery today*. England. 10(9): 627–634.
- Shiekh, G. A. et al. 2011. Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes. *Journal of cardiovascular disease research*. 2(3): 172–176.
- Silva, G. C. et al. 2016. Endothelial dysfunction in DOCA-salt-hypertensive mice: role of neuronal

- nitric oxide synthase-derived hydrogen peroxide. *Clinical science* England. 130(11): 895–906.
- Walsh, T., Donnelly, T. and Lyons, D. 2009. Impaired endothelial nitric oxide bioavailability: a common link between aging, hypertension, and atherogenesis. *Journal of the American Geriatrics Society*. United States. 57(1): 140–145.
- Wang-Rosenke, Y., Neumayer, H.-H. and Peters, H. 2008. NO signaling through cGMP in renal tissue fibrosis and beyond: key pathway and novel therapeutic target. *Current medicinal chemistry*. United Arab Emirates, 15(14): 1396– 1406.
- Xie, X. *et al.* (2017) 'Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects', *Clinical and Experimental Hypertension*, 39(2), pp. 175–182. Available at: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1235177>.
- Zalba, G. *et al.* 2005. NADPH oxidase-mediated oxidative stress: genetic studies of the p22(phox) gene in hypertension. *Antioxidants & redox signaling*. United States, 7(9–10): 1327–1336.
- Zhang, Y.H. (2016) 'Neuronal nitric oxide synthase in hypertension – an update', *Clinical Hypertension*, 22(1), p. 20. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40885-016-0055-8>.
- Zhou, L. and Zhu, D.-Y. 2009. Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. 20(4): 223–230.