

Hipertensi Dan Inflamasi: Sebuah Perspektif Ke Depan Untuk Target Terapi Baru

Diano Ramadhan Fauzan¹, Nur Ayu Virginia Irawati², Muhammad Yogie Fadli³

¹RSUD Kota Tangerang

²Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Hipertensi adalah penyakit kronis yang diderita 1,13 miliar orang di seluruh dunia. Secara global, penyakit kardiovaskular menyebabkan 17 juta kematian setiap tahun dan 9,4 juta dari kematian tersebut adalah komplikasi hipertensi. Di Indonesia, jumlah hipertensi meningkat dari 25,8% menjadi 34,1% selama 5 tahun terakhir. 90% hipertensi adalah hipertensi primer. Penyebab pasti dari hipertensi primer masih belum sepenuhnya diketahui. Tekanan darah tinggi pada sebagian besar individu berhasil diobati dengan obat-obatan yang ada, tetapi beberapa resisten terhadap pengobatan. Studi menghubungkan hipertensi dengan proses inflamasi. Meskipun target tekanan darah tercapai, pasien dengan hipertensi masih berisiko terkena penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh peradangan yang mendasarinya. Beberapa penelitian meyakini bahwa proses inflamasi mendahului terjadinya hipertensi. Proses inflamasi dikaitkan dengan respon imun bawaan dan adaptif, stres oksidatif dan sitokin proinflamasi. Sistem kekebalan tubuh merespon molekul endogen (di samping patogen eksogen) yang dilepaskan oleh sel-sel yang stres, rusak, atau nekrotik yang disebut DAMPS. Stres oksidatif dan sitokin yang diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh juga memainkan peran utama dalam hipertensi. Penelitian telah dilakukan untuk menghambat faktor-faktor ini, yang mungkin berpotensi untuk target terapi baru. Peran sistem kekebalan tubuh dan inflamasi dalam terjadinya hipertensi adalah perspektif baru untuk mengatasi hipertensi.

Kata kunci: Hipertensi, inflamasi, sistem imun

Hypertension And Inflammation: A Future Perspective For New Target Therapy

Abstract

Hypertension is a chronic disease affecting 1.13 billion people worldwide. Globally, cardiovascular disease causes 17 million deaths annually and 9.4 million deaths are hypertension complications. In Indonesia, the number of hypertension increase from 25.8% to 34.1% over the last 5 years. 90% of hypertension is primary hypertension. The exact cause of primary hypertension remains elusive. High blood pressure in most individuals is successfully treated with existing drugs, but some are resistant to treatment. Studies link hypertension to the inflammatory process. Although the blood pressure target is achieved, patients with hypertension still at risk of cardiovascular disease caused by underlying inflammation. Several studies believed that the inflammatory process precedes the occurrence of hypertension. The inflammatory process is associated with innate and adaptive immune responses, oxidative stress and proinflammatory cytokines. The immune system responds to endogenous molecules (beside exogenous pathogen) - released by stressed, damaged, or necrotic cells - called DAMPS. Oxidative stress and cytokines produced by the immune system also play a major role in hypertension. Researches have been conducted to inhibit these factors, which may be potential for new therapeutic targets. The role of the immune system and inflammation in the development of hypertension is a new perspective to overcome hypertension.

Keywords: Hypertension, immune system, inflammation

Korespondensi: Diano Ramadhan Fauzan, Jl Sampan Raya No 49, Kelapa Dua, Tangerang, HP 081289915018, e-mail dianofauzan@gmail.com

Pendahuluan

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang sering tak bergejala dan sering menimbulkan komplikasi fatal^{1,2}. Menurut *World Health Organization* (WHO), hipertensi diderita oleh kurang lebih 1,13 miliar orang di seluruh dunia. Hipertensi bertanggung jawab atas penyakit jantung, gagal ginjal, stroke, kelahiran prematur,

dan disabilitas. Secara global, penyakit kardiovaskular (PKV) menyebabkan 17 juta kematian setiap tahunnya, hampir sepertiga dari total kematian di dunia dan 9,4 juta kematian diantaranya merupakan komplikasi dari hipertensi³. Di Indonesia sendiri, menurut data Riset Kesehatan Dasar 2018, sebesar 34,1% orang diatas 18

tahun memiliki tekanan darah tinggi, naik dari data tahun 2013 yaitu 25,8%⁴.

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah di atas ambang normal. Tekanan darah menurut *American Heart Association* (AHA) dan *American College of Cardiology* (ACC) dikategorikan menjadi normal (sistolik <120 mmHg dan diastolik <80 mmHg), meningkat (sistolik 120-129 mmHg dan diastolik <80 mmHg), stage 1 (sistolik 130-139 mmHg atau diastolik 80-89 mmHg) dan stage 2 (sistolik \geq 140 mmHg atau diastolik \geq 90 mmHg)⁵. Hipertensi menurut penyebabnya dibagi menjadi dua, hipertensi primer [esensial] dan hipertensi sekunder^{2,6}. Hipertensi esensial mencakup 90% dari prevalensi hipertensi. Penyebab pasti hipertensi esensial belum sepenuhnya diketahui^{6,7}.

Beberapa penelitian menghubungkan hipertensi dengan proses inflamasi yang berhubungan dengan respon imun bawaan dan adaptif^{6,7}. Terapi hipertensi untuk saat ini diantaranya penghambat reseptor Angiotensin II [AngII] tipe 1, penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), diuretik, antagonis kanal kalsium, dan penghambat reseptor β . Resiko terjadinya PKV menurun drastis dengan penggunaan obat-obatan tersebut. Besarnya penurunan tekanan darah berhubungan dengan besarnya penurunan resiko PKV. Akan tetapi, walaupun tekanan darah pada sebagian besar individu sukses diatasi dengan obat-obatan tersebut, beberapa individu resisten terhadap pengobatan⁶. Selain itu, walaupun target tekanan darah tercapai, pasien dengan hipertensi masih memiliki resiko PKV yang mungkin diakibatkan oleh inflamasi yang mendasari^{6,8}.

Menurut Hyman dan Pavlik pada Oparil *et al.*, hipertensi sangat banyak diderita oleh orang dengan umur pertengahan dan orang tua, dan kesuksesan mengontrol hipertensi sangat buruk pada populasi ini⁷. Pada penelitian *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), 34% partisipan gagal mencapai target terapi walaupun sudah menggunakan dua kombinasi obat⁹.

Pendekatan patofisiologis sangat diperlukan untuk mengatasi hipertensi⁷.

Isi

Konsep umum mengenai sistem imun dan inflamasi

Sistem imun dibagi menjadi dua yaitu sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan merupakan sistem imun pertama yang berespon terhadap patogen, diantaranya adalah sel epitel, fagosit (neutrofil, makrofag), sistem komplemen, dan *pattern recognition receptor* (PRR), seperti *Toll-like receptor* (TLR)¹⁰. Selain berespon terhadap patogen eksogen, sistem imun bawaan juga berespon terhadap molekul endogen yang dilepaskan oleh sel yang stres, rusak maupun nekrotik. Molekul-molekul ini dinamakan *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). DAMPs berperan penting dalam proses inflamasi. Contoh DAMPs adalah *High Mobility Group Box 1* (HMGB1), *Heat Shock Protein* (HSP) 60 dan 70, AngII, IL-1 α , asam urat, fragmen DNA, konten mitokondria, HDL, dan LDL teroksidasi¹¹. Sistem imun bawaan bekerja secara langsung menginduksi inflamasi dengan mengeluarkan sitokin, kemokin, aktivasi komplemen, dan fagositosis maupun secara tidak langsung dengan cara mempresentasikannya ke sel T¹².

Inflammasome merupakan sensor/reseptor sistem imun bawaan yang mengatur aktivasi protein proinflamasi, sehingga terjadi induksi inflamasi sebagai respon terhadap mikroba infeksius dan molekul yang berasal dari protein tubuh¹³. *Nucleotide oligomerization domain* (Nod)-like receptor containing pyrin 3 (NLRP3) merupakan inflammasome yang paling banyak ditemukan yang merupakan anggota *nucleotide-binding domain leucine-rich repeat* (NLR), suatu jenis PRR. Aktivasi NLRP3 menandakan pemecahan dan aktivasi kaspase inflamasi yang bertanggung jawab terhadap maturasi prekursor proinflamasi imatur seperti pro-IL-1 β atau pro-IL-18. Terbentuknya inflammasome NLRP3 mengontrol sistem imun bawaan sebagai respon terhadap rangsangan *Pattern-Associated Molecular Pattern* (PAMPs) dan DAMPs yang

dihasilkan dari infeksi dan suatu penyakit¹¹.

Reactive Oxygen Species (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) merupakan komponen penting dari imunitas bawaan. ROS dan RNS dapat mengoksidasi LDL pada sel endotel pembuluh darah. LDL yang teroksidasi dapat mengaktifkan TLR yang kemudian akan mengaktifkan pensinyalan inflamasi lainnya¹⁰. TLR diketahui diekspresikan pada pembuluh darah, otak, sel mesangial, tubulus ginjal, podosit, sel dendritik, limfosit T, dan makrofag¹¹.

Sel dendritik merupakan salah satu *antigen presenting cell* (APC) yang berasal dari sumsum tulang yang berperan penting dalam modulasi respon inflamasi. Sel dendritik dibagi menjadi empat subset yaitu; sel dendritik klasik, plasmositoid, turunan monosit, dan sel Langerhans. Sel dendritik membentuk suatu jaringan padat pada jaringan hewan dan manusia seperti pada ginjal, arteri, dan otak. Sel dendritik imatur/prekursornya juga terdapat pada aliran darah untuk mencari antigen potensial. Jumlah sel dendritik yang bersirkulasi mengindikasikan status inflamasi suatu organisme¹¹.

Tidak seperti sistem imun bawaan, sistem imun adaptif lebih spesifik dalam bekerja. Sistem imun bawaan teraktivasi melalui APC yang memfagosit bakteri atau virus maupun patogen lainnya yang kemudian memprosesnya dan akhirnya dipresentasikan sebagai *Major Histocompatibility Complex* (MHC) di permukaan sel. Kemudian MHC berikatan dengan reseptor sel T. Selain itu terjadi juga stimulasi tambahan yang dinamakan *costimulation*, dimana terjadi ikatan antara ligan B7 pada APC dengan CD28 pada sel T. Selain itu *costimulation* penting lainnya adalah ikatan antara *Tumor Necrosis Factor* (TNF) *superfamily* dengan *inducible costimulator* yang akan mempertahankan aktivasi sel T oleh sel B¹⁰. Sel T kemudian berdiferensiasi menjadi sel Th1, Th2, dan Th17. Sel Th1 mensekresikan IFN γ , IL-2, dan TNF α dan berperan dalam pertahanan intraseluler. Sel Th2 mensekresikan IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13 yang membantu proliferasi sel B dan menekan respon imun.

Sel Th17 memproduksi IL-17 dan IL-22 yang berperan dalam infeksi fungi dan penyakit autoimun¹². Th17 ditandai dengan faktor transkripsi *Retinoic Acid-related Orphan Receptor* (ROR) γ t dan produksi IL-17. Th17 bersifat proinflamasi dan dapat mengeksaserbasi kerusakan jaringan dalam kondisi inflamasi kronis dan penyakit autoimun. Sebaliknya, subset lain sel T, sel T regulatori (Treg), bersifat antiinflamasi dengan memproduksi IL-10¹¹. Sel T sitotoksik bekerja dengan cara memproduksi perforin dan granzim yang mengakibatkan kematian sel sekitar^{10,11}.

Sistem imun bawaan dan adaptif saling mempengaruhi satu sama lain. APC mempresentasikan patogen dengan berikatan ke sel T. Sitokin proinflamasi, yang diproduksi makrofag, sel dendritik dan sel lainnya pada lingkungan inflamasi dapat mempolarisasi dan merubah fungsi sel T. Molekul seperti superoksida, *nitrite oxide* (NO), sitokin, dan ligan untuk TLR dapat menstimulasi ekspresi *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM) dan kemokin yang memudahkan sel T masuk ke jaringan target¹⁰.

Konsep klasik hipertensi

Regulasi tekanan darah dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya kontrol neurogenik, sistem renin-angiotensin-aldosteron, *atrial natriuretic peptide*, eikosanoid, sistem kalikrein-kinin, mekanisme endotel, steroid adrenal, vasodepresor renomedular, dan ekskresi air dan natrium. Sistem syaraf pusat berperan dalam regulasi tekanan darah. Pusat vasomotor diantaranya dorsal medula (integrasi baroreseptor), bagian rostral dari ventral medula (area presor), dan pusat lainnya di pons dan otak tengah. Baroreseptor arteri berespon terhadap peningkatan distensi dinding dengan meningkatkan aktivitas impuls aferen sehingga terjadi respon penurunan impuls simpatis eferen dengan memperkuat tonus vagal¹⁴.

Sistem syaraf otonom berperan penting terhadap regulasi tekanan darah. Pada pasien hipertensi terjadi peningkatan aktivitas sistem syaraf simpatis¹⁴. Peningkatan impuls simpatis merupakan

akibat dari suatu mekanisme yang kompleks yang melibatkan baroreseptor dan kemoreseptor. Pada penderita hipertensi, tekanan pada baroreseptor aorta diatur ulang menjadi lebih tinggi⁷. Hal ini dimediasi oleh efek sentral AngII^{7,10}. Selain itu, gangguan baroreseptor ini diakibatkan oleh ROS dan endotelin⁷. Gangguan kemoreseptor dapat menyebabkan peningkatan impuls simpatis yang dapat dipicu oleh hipoksia dan apneu, seperti pasien *obstructive sleep apnea*. Peningkatan aktivitas simpatis ini bertahan pada keadaan bangun¹⁵. Impuls simpatis pada ginjal berefek pada retensi air dan natrium sehingga meningkatkan volume sirkulasi dan tekanan darah⁷. Pasien dengan hipertensi memiliki respon terhadap norepinefrin yang lebih besar daripada pasien normotensi. Pada keadaan normal, tingginya jumlah norepinefrin akan menurunkan reseptor noradrenergik, namun pada pasien hipertensi justru sensitivitasnya meningkat sehingga efek vasonstriksi menguat dan tekanan darah meningkat⁷.

Vascular remodeling ditemukan pada pasien hipertensi^{7,8}. Penyempitan lumen ini tidak hanya diakibatkan oleh tingginya resistensi vaskuler tapi juga akibat stimulasi AngII⁷.

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) telah dikenal lama dalam patogenesis hipertensi. Aparatus juxtaglomerulus merupakan tempat utama produksi renin. Aparatus ini mendeteksi tekanan aliran ginjal dan konsentrasi natrium pada tubulus distal¹⁴. Renin menyebabkan perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I yang kemudian oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) dirubah menjadi AngII. AngII mempengaruhi korteks adrenal, ginjal, sistem syaraf pusat, sistem syaraf perifer, otot polos vaskuler dan jantung. Selain secara langsung menyebabkan retensi air dan natrium pada ginjal, AngII menyebabkan produksi aldosteron oleh korteks adrenal yang kemudian menyebabkan reabsorpsi air pada distal nefron. Pada sistem syaraf pusat, Ang II meningkatkan sensasi haus dan aktivitas syaraf simpatis. Ang II menyebabkan

hipertrofi otot jantung melalui reseptor angiotensin II tipe I (AT1) dan secara tidak langsung melalui aktivasi beberapa *growth factor* dan sitokin^{7,8}. Pelepasan renin juga distimulasi oleh reseptor β dan diturunkan oleh reseptor α ¹⁴.

Metabolit asam arakidonat berefek pada tekanan darah dengan cara relaksasi sel otot polos vaskuler dan beberapa respon vasoregulasi lainnya. Kalikrein berefek pada kininogen yang kemudian memproduksi vasodilator bradikinin. Kinin dapat meningkatkan ekskresi air dan natrium. NO dapat memperantai vasodilatasi pembuluh darah oleh bradikinin, asetilkolin, natrium nitroprussid, dan nitrat. Pada hipertensi, disfungsi endotel menyebabkan penurunan produksi NO dan peningkatan produksi suatu vasokonstriktor kuat, endotelin¹⁴.

Kekakuan arteri berkaitan dengan semakin menuanya umur. Arteriosklerosis ini diakibatkan oleh deposisi kolagen dan hipertrofi sel otot polos serta penipisan, fragmentasi, dan fraktur serat elastin pada tunika media. Selain abnormalitas struktur, penuaan juga berefek pada penurunan sintesis NO. Kekurangan estrogen juga dapat menurunkan sintesis NO akibat kerusakan endotel⁷.

Mineralkortikoid menyebabkan peningkatan retensi air, sedangkan glukokortikoid menyebabkan peningkatan sensitivitas reaktivitas vaskuler. Selain itu, kedua steroid adrenal ini dapat meningkatkan regulasi reseptor AngII¹⁴.

Terdapat beberapa sumber yang mengajukan pengaruh gen terhadap tekanan darah. Beberapa mengatakan pengaruh gen terhadap retensi garam dan air. Telah ditemukan varian gen, M235T pada gen angiotensinogen yang menyebabkan peningkatan kadar angiotensinogen dan tekanan darah pada beberapa populasi serta varian gen ACE yang berhubungan dengan tekanan darah pada pria. Akan tetapi varian-varian ini hanya berdampak minimal terhadap tekanan darah dan pada populasi yang lebih besar tidak ditemukan hubungan yang konsisten, sehingga pengaruh gen terhadap hipertensi pada populasi umum masih belum dipahami. Pengaruh gen

memang ada pada kasus Sindrom Liddle, yaitu suatu mutasi kanal natrium subunit beta atau gamma yang menyebabkan retensi natrium pada duktus kolektikus, namun pada populasi umum sangat langka⁷.

Inflamasi dan hipertensi

Buku patologi yang digunakan di US memperlihatkan kerusakan ginjal akibat hipertensi maligna dan terdapat perubahan arteriola ginjal yang ternyata terdapat sel inflamasi mononuklear yang mengelilingi arteriola ini. Akan tetapi, tidak ada satupun mengenai inflamasi atau respon imun yang dibahas saat itu¹⁰. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan inflamasi dan hipertensi^{10,16}. Pada suatu penelitian *cross-sectional* pada manusia, ditemukan bahwa prevalensi hipertensi tinggi seiring dengan meningkatnya kadar CRP. Penelitian lain menyebutkan bahwa IL-6 dan TNF α merupakan faktor independen terhadap hipertensi. Namun penelitian tersebut tidak membahas peristiwa yang terjadi lebih dahulu, apakah hipertensi atau inflamasi¹⁶.

Beberapa penelitian lain menunjukkan adanya inflamasi interstitial ginjal dan peningkatan stres oksidatif pada tikus hipertensi (*Spontaneous Hypertensive Rats* (SHR)) dalam perkembangan hipertensi. Sebelumnya, infiltrasi inflamasi dan disfungsi imun pada SHR diperkirakan merupakan bagian dari mekanisme pertahanan dan sekunder akibat dari hipertensi. Namun, penelitian lebih lanjut menyatakan bahwa hal tersebut merupakan penyebab, bukan akibat¹⁶.

Penelitian kohort terhadap 20525 wanita normotensi dengan umur >45 tahun. Subjek kemudian diikuti selama median 7,8 tahun dan insiden hipertensi dicatat. CRP secara signifikan berhubungan dengan peningkatan tekanan darah. Penelitian lain pada 400 wanita hipertensi dibandingkan dengan wanita dengan jumlah dan umur yang sama namun normotensi. Kedua grup diikuti selama sepuluh tahun. Hasilnya IL-6 berkorelasi lemah dengan hipertensi, sementara TNF α berkorelasi kuat dengan resiko hipertensi.

Kesimpulannya, beberapa penelitian mendukung adanya hubungan independen antara penanda inflamasi dengan hipertensi dan yang paling penting adalah inflamasi mendahului terjadinya hipertensi yang mendukung hipotesis inflamasi berhubungan kausatif dengan hipertensi¹⁶.

Peningkatan tekanan darah awal (prehipertensi) mungkin terjadi akibat predisposisi genetik dan konsumsi garam berlebihan, obesitas, AngII, yang kemudian secara bersamaan mengaktifasi mekanisme otak untuk meningkatkan aktivitas simpatis. Ini merupakan fase awal terjadinya hipertensi. Peningkatan sedikit saja tekanan darah dapat mengakibatkan kerusakan vaskuler sehingga terbentuk DAMPS yang akan menstimulasi sistem imun dan komponen inflamasi terlibat dalam patogenesis hipertensi. Mekanisme lain yaitu infeksi tingkat rendah seperti pada periodontitis, dapat membentuk PAMPS dan mengaktifasi sistem imun¹⁷.

Respon inflamasi yang dihasilkan menyebabkan masuknya sel T efektor ke lemak perivaskuler dan ginjal. Infiltrasi makrofag juga terjadi sebagai akibat dari pensinyalan dari sel T. Sitokin dan mediator inflamasi lainnya yang dikeluarkan oleh sel-sel ini bekerja bersama dengan efek langsung AngII, katekolamin, dan garam yang menyebabkan disfungsi ginjal dan vaskuler, vasokonstriksi, remodeling vaskuler, gangguan natriuresis dan retensi natrium. Hasil akhir dari peristiwa-peristiwa tersebut adalah hipertensi berkelanjutan¹⁰.

Penelitian mengenai hubungan antara sistem syaraf pusat, inflamasi dan hipertensi secara brilian dilakukan oleh Harison *et al.* Pada studi awal mereka meningkatkan efek sentral AngII dengan menghapus superoksida dismutase ekstraseluler (ecSOD atau SOD3) pada organ sirkumventrikuler (CVO). Area tersebut mengelilingi sistem ventrikuler dan dapat mengirim atau menerima input dari pusat kontrol kardiovaskuler di batang otak. CVO dipengaruhi sinyal hormonal seperti AngII karena *blood brain barrier* yang kurang sempurna, sehingga lebih permeabel. Pada bagian organ subforniksnya (SFO) terdapat NADPH

oksidase yang memproduksi ROS yang kemudian memulai aliran simpatis. Pemberian adenovirus yang mengkode superoksida dismutase menggagalkan efek akut dan kronis dari AngII dengan mencegah aktivasi NADPH oksidase. Penghapusan SOD3 meningkatkan aliran simpatis yang dibuktikan dengan meningkatnya denyut jantung dan peningkatan sedikit tekanan darah. Peningkatan tekanan darah secara bermakna terjadi setelah penginfusan dosis rendah AngII, yang bilamana tidak dilakukan penghapusan SOD3, dosis rendah tersebut tidak berefek atau hanya minimal terhadap tekanan darah. Dosis rendah tersebut selain tidak berefek pada tekanan darah juga tidak berefek pada aktivasi sel T dan inflamasi vaskuler, sementara, dengan delesi SOD3 terjadi hal yang sebaliknya. Sehingga dapat disimpulkan bahwa stimulus sentral menyebabkan respon inflamasi sistemik terhadap AngII. Selain itu, pada penelitian lain, Harrison *et al.* membuat lesi pada anteroventral ventrikel 3 yang mencegah semua jenis hipertensi eksperimental. Pemberian AngII dosis tinggi menumpulkan respon hipertensi. Aktivasi sel T dan infiltrasi leukosit juga tidak terjadi. Hal ini menyimpulkan bahwa respon-respon terhadap AngII membutuhkan peran sentral¹⁰.

Inflamasi mempengaruhi tekanan darah; peran dan target terapi yang akan datang

a. Peran sel imun bawaan pada hipertensi

Sebagai bagian dari respon inflamasi, sel imun bawaan melokalisasi jaringan yang stress, rusak atau infeksi dengan merespon kemokin, dan molekul adhesi seperti *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) dan VCAM. Pada hipertensi, proses yang sama mungkin terjadi akibat inflamasi tingkat rendah, stress oksidatif, atau keduanya. Stimulus hipertensi seperti AngII, aldosteron, endotelin-1, tinggi garam, dan kerentanan gen dapat sedikit meningkatkan tekanan darah akibat peningkatan sistem saraf simpatis dan penurunan sistem saraf parasimpatis. Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan,

terbentuknya DAMPS, yang akan menyebabkan aktivasi sistem imun bawaan melalui TLR pada makrofag dan sel dendritik. Sel imun bawaan menyebabkan inflamasi melalui efek langsung maupun interaksi dengan sel imun adaptif. Makrofag dapat mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF α , dan ROS. Pada saat yang sama, makrofag juga mengekspresikan molekul *costimulator* seperti B7. Mediator inflamasi ini menginduksi sel T proinflamasi seperti sel Th1 dan Th17¹².

Sel dendritik berpartisipasi dalam terjadinya hipertensi sebagai bagian penting inflamasi. Seperti makrofag, sel dendritik menghasilkan IL-1 β , IL-6, TNF α , dan molekul *costimulator* B7. Baru-baru ini ditemukan bahwa DAMPS yang dinamakan isoketal, berperan dalam terjadinya inflamasi oleh sistem imun bawaan. Molekul ini mudah teroksidasi dan menjadi imunogenik kemudian difagosit oleh sel dendritik dan menjadikan sel dendritik proinflamasi. Sel dendritik kemudian mempresentasikannya ke sel T yang memicu aktivasinya dan hipertensi¹². Penggunaan *scavenger* isoketal terbukti dapat mencegah aktivasi dan imunogenitas sel dendritik serta memperbaiki hipertensi dalam respon terhadap AngII. Hal ini dapat mendorong adanya target terapi baru dalam mencegah hipertensi^{11,12}. Stimulasi aldosteron dan *deoxyxorticosterone acetate* (DOCA) dapat menyebabkan sel dendritik mempolarisasi sel T kearah sel Th17. Penggunaan spironolakton dan eplerenon dapat mencegah efek ini¹¹.

Schiffrin *et al.* pada penelitiannya menggunakan mencit dengan mutasi gen *mcsf1* (*colony stimulating factor 1*) yang sebagai akibatnya terjadi penurunan fungsi makrofag, termasuk pada vaskulatur. Kemudian mencit diinfus dengan AngII atau induksi hipertensi dengan DOCA. Makrofag membentuk superoksida ketika NADPH oksidase teraktivasi oleh AngII atau DOCA yang akan menyebabkan *remodeling* vaskuler dan berkontribusi dalam meningkatkan tekanan darah. Efek tersebut tidak terjadi pada mencit dengan mutasi gen *mcsf1*. Hasil penelitian Wenzel *et al.* dalam Schiffrin *et al.* mendukung hasil

tersebut. Mencit dilakukan ablasi monosit/makrofagnya kemudian diinfeksi dengan AngII. Hasilnya tidak terjadi kenaikan tekanan darah, penurunan hipertrofi vaskuler, penurunan disfungsi endotel, penurunan pembentukan superoksida, penurunan peningkatan molekul adhesi dan mediator proinflamasi¹⁷.

Banyak bukti penelitian eksperimental pada SHR menunjukkan adanya inflamasi interstitial dan stres oksidatif yang signifikan, yang awalnya diperkirakan merupakan akibat dari hipertensi. Namun sepertinya hipertensi adalah akibat bukan kausa pada model hipertensi tersebut. Hampir pada semua model hipertensi *salt-sensitive*, tubulointerstitium ginjal tikus diinfeksi makrofag dan limfosit, dan intensitas infiltrasi dengan keparahan hipertensi sangat jelas¹⁶. Ketika inflamasi tuberointerstitial dikurangi dengan beberapa cara, hasilnya hipertensi mereda atau dapat dicegah perkembangannya^{18,19}. Mekanisme penyebab inflamasi sehingga terjadi hipertensi diperkirakan akibat stress oksidatif, hilangnya kapiler peritubular yang mengakibatkan hipoksia medulla, dan gangguan mekanisme tekanan natriuresis¹⁶.

b. Peran sel efektor sel limfosit T pada hipertensi

Sel B seperti halnya sel T bersifat spesifik pada permukaan reseptornya yaitu reseptor sel B. Sel B dapat menyebabkan lingkungan inflamasi dengan menyebabkan infiltrasi makrofag ke aorta dan produksi IgG¹². Namun sepertinya sel B tidak terlibat langsung dalam proses hipertensi, sebab sebuah penelitian menyebutkan bahwa pada mencit model hipertensi dengan defisiensi imun, transfer sel B tidak menyebabkan peningkatan tekanan darah²⁰.

Sel Th17 bersifat proinflamasi dan mengeksaserbasi kerusakan jaringan. Kultur sel T naive manusia memperlihatkan peningkatan kecenderungan diferensiasi menjadi Th17 dengan meningkatnya NaCl. Penumpukan pensinyalan Th17 dapat memperbaiki inflamasi yang berhubungan

dengan hipertensi dan kerusakan organ target¹¹. Pada mencit dengan delesi IL-17a -sebuah protein yang mengkode IL-17-penginfusan dengan AngII dapat memperbaiki hipertensi, disfungsi vaskuler, inflamasi vaskuler, stres oksidatif, kekakuan aorta, dan deposisi kolagen²¹. Selain itu, pemberian IL-17 rekombinan menurunkan relaksasi vaskuler dependen NO melalui pensinyalan Rho-kinase dan menyebabkan hipertensi¹¹. Madhur *et al.* membandingkan efek infus AngII antara mencit tanpa IL-17 dengan kontrolnya. Kedua kelompok menghasilkan respon hipertensi, namun tekanan darah sistolik pada mencit tanpa IL-17 lebih rendah 30 mmHg pada minggu keempat. Penulis menyimpulkan bahwa IL-17 sangat penting dalam mempertahankan tekanan darah tinggi pada hipertensi yang diinduksi AngII²¹.

Sebaliknya, sel Treg bersifat protektif pada model hipertensi diinduksi AngII. Hipertensi dan disfungsi vaskuler mereda dengan pemberian Treg yang mungkin diakibatkan oleh penurunan stres oksidatif dan atau peningkatan bioavailabilitas NO pada pembuluh darah. Pada studi *in vivo*, inkubasi pembuluh darah yang resisten dengan media dari Treg yang teraktivasi dapat membuat vasodilatasi pembuluh darah dan penurunan aktivitas NADPH oksidase vaskuler¹¹. IL-10 diperkirakan terlibat dalam efek-efek tersebut^{11,16}. Pengaruh sitokin terhadap inflamasi dan tekanan darah akan dijelaskan di bawah.

Tidak ada penelitian berskala besar yang menunjukkan keterlibatan sel T dalam terjadinya hipertensi pada manusia¹⁶. Kemungkinan adanya keterlibatan sel T dalam terjadinya hipertensi esensial pada manusia diamati pada pasien dengan AIDS. Pasien AIDS yang tidak menerima terapi antiretroviral cenderung lebih tidak berpeluang memiliki hipertensi dibandingkan dengan pasien negatif HIV dan pasien AIDS yang mengkonsumsi terapi antiretroviral. Hal ini dikaitkan dengan jumlah sel T CD4+ sirkulasi yang rendah²². Herrera *et al* mengevaluasi pasien dengan psoriasis dan rematoid artritis yang menerima mikofenolat mofetil (MMF). MMF merupakan obat untuk

menghambat inosin monofosfat dehidrogenase yang dapat menghambat proliferasi limfosit. Pasien-pasien pada penelitian ini memiliki hipertensi *stage 1*. Pemberian MMF secara signifikan menurunkan tekanan darah²³.

c. Peran stres oksidatif pada hipertensi

ROS seperti superoksida, berperan penting dalam terjadinya hipertensi. ROS dihasilkan oleh beberapa faktor seperti produksi angiotensin II, aldosteron, dan perubahan tekanan mekanis. ROS pada sistem syaraf pusat menyebabkan peningkatan tonus simpatis, sementara pada pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi¹⁰. ROS dapat menyebabkan deposisi kolagen dan kekakuan aorta¹⁶. ROS pada ginjal berakibat retensi natrium dan air serta remodeling vaskuler yang menyebabkan kegagalan autoregulasi dan dapat menyebabkan iskemia tuberointerstisial^{10,16}. ROS mengaktivasi faktor transkripsi proinflamasi seperti Nrf1, NFkB, dan AP1 yang kemudian memodulasi pengkodean gen untuk molekul adhesi dan kemokin sehingga memperkuat inflamasi¹⁰.

Hipertensi yang disebabkan oleh infus menetap AngII berhubungan dengan peningkatan regulasi p22phox messenger RNA (mRNA) yang merupakan komponen penting NADPH oksidase. Peningkatan NADPH berhubungan dengan peningkatan superoksida yang dapat secara cepat bereaksi dengan NO sehingga membentuk oksidan peroksinitrit. Selain itu, NADPH oksidase juga dapat meningkat akibat peningkatan ekspresi MCP-1, LDL teroksidasi, dan VCAM-1. Penurunan ketersediaan NO dapat menjelaskan efek konstiksi pada penginfusan AngII¹⁶. NO merupakan vasodilator kuat, penghambat adhesi dan agregasi trombosit, dan supresor migrasi dan proliferasi sel otot polos vaskuler. NO dilepaskan oleh sel endotel sebagai respon terhadap berbagai stimulus seperti tekanan darah⁷.

Pada penelitian Charbushvili *et al.* pada SHR, terjadi peningkatan NADPH oksidase pada fagosit. Peningkatan mRNA ini, terutama pada segmen vaskular nefron, makula densa, dan tubulus distal,

mendahului terjadinya hipertensi. Ginjal SHR memiliki respon tubuloglomerular yang berlebihan yang mungkin akibat kurangnya ketersediaan NO²⁴. Hal ini mendukung hipotesis bahwa superoksida yang dihasilkan melalui sistem NADPH oksidase pada bagian-bagian nefron yang telah disebutkan merupakan prinsip yang memulai terjadinya hipertensi. Penurunan stres oksidatif dengan cara peningkatan dismutase superoksida atau dengan pemberian antioksidan menyebabkan perbaikan tekanan darah. Sebaliknya, deplesi dismutase superoksida menyebabkan eksaserbasi hipertensi¹⁶. Pemberian penghambat NADPH oksidase menurunkan tekanan darah dan mencegah akumulasi makrofag selama penginfusan AngII pada tikus¹⁰.

Studi klinis mendukung temuan di atas. Peningkatan biomarker stres oksidatif berkorelasi positif dengan tekanan darah pada pasien hipertensi. Selain itu, suatu studi observasional menyatakan korelasi terbalik antara kadar antioksidan dan tekanan darah. Namun, pada beberapa individu tidak terjadi peningkatan tekanan darah walaupun terjadi peningkatan indikator stres oksidatif dan inflamasi. Jawaban definitif akan hal tersebut belum diketahui, namun polimorfisme pada sistem enzim antioksidan bertanggung jawab, sehingga terdapat perbedaan kadar prooksidan dan antioksidan pada setiap individu¹⁶.

d. Peran inflammasome pada hipertensi

Inflammasome berperan dalam respon imun terhadap patogen dan molekul tubuh¹³. NLRP1, NLRP4, AIM4 merupakan contoh-contoh inflammasome yang merespon terhadap protein bakteri. NLRP3 merupakan inflammasome yang baru-baru ini mendapat perhatian khusus karena berkaitan dengan respon inflamasi "steril" terhadap DAMPS pada beberapa penyakit degeneratif kronis. Aktivasi NLRP3 akibat adanya DAMPS ini menyebabkan maturasi sitokin proinflamasi IL-1b dan IL-18 yang berkontribusi terhadap respon inflamasi dini. Keterlibatan NLRP3 dilaporkan pada kerusakan glomerular dan tuberointerstisial, dimana mRNA NLRP3

secara signifikan meningkat pada nekrosis tubular akut, glomerulosklerosis fokal segmental, dan nefrosklerosis hipertensif. Mencit dengan defisiensi NLPR3, terjadi penurunan aktivasi sel T, kerusakan glomerular, dan infiltrasi leukosit ke ginjal. Selain itu, pada model mencit hipertensi, defisiensi NLRP3 mencegah peningkatan tekanan darah dan terjadi penurunan aktivitas renin plasma. Pada manusia, adanya polimorfisme pada gen CLAS1 yang mengkode NLPR3 dihubungkan dengan kerentanan terjadinya hipertensi esensial. Penelitian pada mencit dan manusia ini berimplikasi pada kontribusi penting inflammasome NLPR3 terhadap berkembangnya hipertensi sehingga dapat menjadi biomarker awal dan target terapi yang potensial¹¹.

e. Peran sitokin pada hipertensi

Seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa sitokin diproduksi ketika sel imun teraktivasi. Sitokin berperan dalam respon inflamasi lokal. Kemokin, jenis spesial sitokin, merupakan kemoatraktan yang mengarahkan migrasi sel imun ke jaringan. Beberapa sitokin dan kemokin yang telah dipelajari berkaitan dengan hipertensi adalah TNF α , IL-17, MCP-1, IL-6¹¹, IFN γ , dan IL-10¹².

Peran TNF α dalam hipertensi dibuktikan dengan pemberian antiTNF α , etanercept, dapat mencegah hipertensi pada tikus yang diinfus AngII^{20,25}. Hal ini terjadi kemungkinan akibat berkurangnya kerusakan ginjal yang terlihat dengan berkurangnya proteinuria dan infiltrasi makrofag. Selain itu, penginfusan AngII pada mencit *knockout* TNF α , hipertensi tidak terjadi. Hipertensi terjadi ketika mencit diberikan TNF α rekombinan²⁵. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang sebaliknya, seperti pada model tikus hipertensi DOCA-salt yang diberikan etanercept tidak terjadi penurunan tekanan darah, namun menurunkan albuminuria dan inflamasi ginjal. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh tingginya tekanan darah atau memang TNF α tidak berperan pada model hipertensi DOCA-salt. Metode penelitian yang berbeda mungkin juga berpengaruh terhadap efek

hipotensif etanercept. Selain itu, mungkin ada perbedaan tipe reseptor yang diaktivasi pada kedua model hipertensi¹¹.

TNF α memiliki dua reseptor yaitu TNFR1 dan TNFR2, namun pemahaman yang menyeluruh mengenai reseptor-reseptor ini masih kurang. TNFR1 cenderung kearah proinflamasi. Tingginya TNFR1 serum pada manusia berkaitan dengan penyakit yang berkaitan dengan hipertensi seperti gagal ginjal stadium akhir dan diabetes tipe 2. Laporan lain menunjukkan meningkatnya tekanan darah sebagai respon terhadap infus AngII bila dilakukan delesi TNFR1. Aktivasi TNFR2 menyebabkan inflamasi vaskuler, sementara pada penelitian lain menunjukkan efek yang menguntungkan pada penyakit kardiovaskuler. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai TNF α dan reseptor-reseptornya untuk mengembangkan terapi yang lebih baik¹¹.

Madhur *et al.*²¹ dan Harrison *et al.*¹⁰ menyebutkan bahwa IL-17 dibutuhkan untuk memertahankan hipertensi dan disfungsi vaskuler yang diinduksi AngII. Efek IL-17 pada fungsi vaskuler mengakibatkan fosforilasi NOS3 sehingga menurunkan aktivitas enzim dan produksi NO pada sel endotel¹¹. IL-17 berperan dalam kekakuan arteri dan remodeling pembuluh darah sehingga terjadi hipertensi berkepanjangan. Hal ini terjadi melalui aktivasi p38 mitogen-activated protein kinase [MAPK] yang menginduksi peningkatan deposisi kolagen di aorta¹². Selain itu, IL-17 juga berperan dalam perekrutan sel inflamasi lain ke jaringan perivaskuler¹⁰. Kemokin MCP-1 menyebabkan aktivasi dan migrasi monosit dan leukosit ke lokasi inflamasi. MCP-1 meningkat bila diinduksi dengan AngII dan endotelin-1, yang berperan dalam kerusakan vaskuler dan hipertensi. Delesi genetik MCP-1 menurunkan inflamasi ginjal dan vaskuler¹¹. Namun, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menjadikannya target terapi hipertensi. IL-6 terlibat dalam hipertensi yang diinduksi AngII namun tidak dalam hipertensi DOCA-salt¹⁰. Penelitian pada manusia mengkonfirmasi temuan ini. IL-6 meningkat sebagai respon penginfusan AngII. IL-6 juga

terlibat dalam hipertensi pulmonal dan pemberian anti-IL-6 pada manusia telah berhasil dilakukan pada seorang manusia di Jepang, yang menunjukkan potensi terapeutik yang menargetkan IL-6¹¹.

Tidak adanya IFN γ atau reseptornya menyebabkan tumpulnya respon hipertensi pada penginfusan AngII. IFN γ berperan dalam hipertensi melalui peningkatan angiotensinogen, prekursor AngII pada hepatosit dan tubulus proksimal ginjal. IFN γ bersamaan dengan IL-17 memiliki efek sinergis dalam produksi kemokin CXCL-8 dan CXCL-10 serta IL-6 oleh sel otot polos vaskuler¹².

IL-10 merupakan sitokin yang bersifat antiinflamasi. Tinsley *et al* memperlihatkan bahwa pemberian IL-10 intraperitoneal menurunkan tekanan darah dan memperbaiki disfungsi endotel pada tikus hipertensi yang diinduksi oleh kehamilan²⁶. Arteri karotis mencit dengan defisiensi IL-10 yang diinkubasi dengan AngII memperlihatkan penurunan relaksasi dan peningkatan produksi superoksida pada dinding vaskuler. Hal ini disebabkan oleh penurunan aktivitas NADPH oksidase¹⁷.

Vaksin terapeutik untuk hipertensi

Masalah dalam pengobatan hipertensi adalah kepatuhan minum obat. 45,2% penderita hipertensi tidak patuh terhadap pengobatan²⁷. Selain itu, tingkat kepatuhan pada pasien dengan usia lanjut dan dengan demensia rendah²⁸. Vaksinasi untuk hipertensi mungkin dapat mengatasi masalah-masalah ini.

Sekitar 60 tahun sejak dimulainya penelitian tentang vaksin hipertensi dari mulai penargetan terhadap renin hingga reseptor AngII telah dilakukan. Tantangan besar dalam vaksinasi hipertensi adalah menurunkan tekanan darah tanpa menyebabkan autoimunitas ataupun efek samping lain^{29,30}. Selain itu, mempertahankan kadar antibodi dalam jumlah yang tinggi dalam waktu yang lama merupakan hal penting. Konsep vaksin adalah menyerang bakteri, virus, atau kanker. Namun, untuk vaksin terapeutik, yang diserang adalah *selfantigen*. Contohnya, AngII, suatu hormon yang

meningkatkan tekanan darah. Jadi, antibodi yang dihasilkan ditujukan untuk menyerang AngII tanpa menyebabkan respon imun sitotoksik. Reaksi imun harus secara ketat dibatasi dengan cara menghambat aktivasi self-reactive sel T, namun harus tetap dapat mengaktivasi self-reactive sel B dan hal ini dipicu dengan aktivasi sel T²⁸.

Mekanisme utama toleransi imun adalah toleransi sel T, yang terdiri dari toleransi sentral dan perifer. Toleransi sentral mencegah keluarnya self-reactive sel T dari timus, sementara toleransi perifer menginaktivasi sel T dengan menginduksi anergi. Untuk mengativasi sel B, sel T mesti berdiferensiasi menjadi sel memori dan plasma. Akan tetapi, akibat toleransi sel T, sel B tidak dapat teraktivasi. Makadariitu, vaksin untuk selfantigen menggunakan epitop sel T asing, sehingga sel T dapat teraktivasi dan akhirnya mengaktivasi self-reactive sel B yang menyebabkan produksi antibodi²⁸.

Beberapa vaksin yang menargetkan sistem renin-angiotensin-aldosteron telah banyak dicoba. Anti renin vaccine, PMD-2850, PMD-3117, AngQb, ATR12181, ATV CoVaccine HTTM, merupakan beberapa contoh vaksin yang telah diuji coba. Bahkan beberapa vaksin seperti PMD-3117, AngQB, ATV CoVaccine HTTM telah mencapai uji coba fase 2²⁸. PMD-3117 berhasil meningkatkan titer antibodi AngI, sementara AngQb berhasil meningkatkan titer antibodi AngII, namun keduanya gagal menurunkan tekanan darah secara signifikan^{28,31}. Akan tetapi, AngQb pada dosis tinggi [300 μ g] berhasil menurunkan tekanan darah, walaupun pada percobaan lanjutan dengan interval dosis vaksinasi yang lebih pendek, gagal menurunkan tekanan darah lebih tinggi lagi meski titer antibodi yang dihasilkan lebih tinggi. Hal tersebut dapat terjadi kemungkinan disebabkan oleh faktor host yang belum teridentifikasi³¹. Vaksin lain, AGMG0201, sedang dilakukan uji klinis fase 1 dan fase 2³².

Ringkasan

Hipertensi masih menjadi masalah global. Konsep patogenesis hipertensi yang

ada mungkin berperan pada fase awal naiknya tekanan darah. Bukti-bukti memperlihatkan peran sistem imun dan inflamasi dalam terjadinya hipertensi. Intervensi terhadap sistem imun maupun inflamasi terbukti dapat memperbaiki tekanan darah tinggi. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjadikan sistem imun dan inflamasi sebagai target terapi di masa yang akan datang. Penelitian vaksin hipertensi menunjukkan hasil yang menjanjikan yang mungkin dapat menggantikan penggunaan obat-obatan.

Simpulan

Berbagai penelitian menunjukkan adanya peran sistem imun dan inflamasi dalam terjadinya proses hipertensi. Ke depannya mungkin dibutuhkan perspektif baru dalam menangani hipertensi dengan menargetkan sistem imun dan inflamasi.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes. Hipertensi membunuh diam-diam, ketahui tekanan darah anda [Internet]. Hipertensi membunuh diam-diam, ketahui tekanan darah anda. 2018 [cited 2019 Jun 11]. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/18051600004/hipertensi-membunuh-diam-diam-kenahui-tekanan-darah-anda.html>
2. Sawicka K, Szczyrek M, Jastrzębska I, Prasał M, Zwolak A, Daniluk J. Hypertension – the silent killer. *J Pre-Clin Clin Res*. 2011 Dec 30;5[2]:43–6.
3. WHO. WHO | A global brief on hypertension [Internet]. WHO. 2013 [cited 2019 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
4. Kemenkes. Potret Sehat Indonesia dari Riskesdas 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 11]. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/18110200003/potret-sehat-indonesia-dari-riskesdas-2018.html>
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison HC, et al. 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: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun 1;71[6]:e13–115.
6. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Res Int*. 2014;2014:406960.
7. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 4;139[9]:761–76.
8. Vikrant S, Tiwari S. Essential hypertension-pathogenesis and pathophysiology. *J Indian Acad Clin Med*. 2001 Jan 1;2:140–61.
9. Chrysant SG. The ALLHAT study: results and clinical implications. *QJM Int J Med*. 2003 Oct 1;96[10]:771–3.
10. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertens*. 2011 Feb;57[2]:132–40.
11. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Jan;17[1]:507.
12. Caillon A, Schiffrin EL. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological, laboratory, and clinical evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016 Mar;18[3]:21.
13. Guo H, Callaway JB, Ting JP-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015 Jul;21[7]:677–87.
14. Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004 Jun 1;4[3]:71–5.
15. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep

- apnea. *J Clin Invest.* 1995 Oct;96[4]:1897–904.
16. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2016 Aug;39[8]:567–73.
 17. Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. *Clin Sci.* 2014 Feb;126[4]:267–74.
 18. Rodríguez-Iturbe B, Quiroz Y, Nava M, Bonet L, Chávez M, Herrera-Acosta J, et al. Reduction of renal immune cell infiltration results in blood pressure control in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 Feb;282[2]:F191-201.
 19. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, Rincón J, Chávez M, Parra G, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Jul;281[1]:F38-47.
 20. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007 Oct 1;204[10]:2449–60.
 21. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertens.* 2010 Feb;55[2]:500–7.
 22. Seaberg EC, Muñoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 2005 Jun 10;19[9]:953–60.
 23. Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, Rodríguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Dec;17[12 Suppl 3]:S218-225.
 24. Chabrashvili T, Tojo A, Onozato ML, Kitiyakara C, Quinn MT, Fujita T, et al. Expression and cellular localization of classic NADPH oxidase subunits in the spontaneously hypertensive rat kidney. *Hypertens.* 2002 Feb;39[2]:269–74.
 25. Ramseyer VD, Garvin JL. Tumor necrosis factor- α : regulation of renal function and blood pressure. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2013 May 15;304[10]:F1231–42.
 26. Tinsley JH, South S, Chiasson VL, Mitchell BM. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010 Mar;298[3]:R713-719.
 27. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine [Baltimore].* 2017 Jan;96[4]:e5641.
 28. Nakagami H, Morishita R. Therapeutic Vaccines for Hypertension: a new option for clinical practice. *Curr Hypertens Rep.* 2018 19;20[3]:22.
 29. Pandey R, Quan WY, Hong F, Jie SL. Vaccine for hypertension: modulating the renin-angiotensin system. *Int J Cardiol.* 2009 May 15;134[2]:160–8.
 30. Bairwa M, Pilania M, Gupta V, Yadav K. Hypertension Vaccine may be a boon to millions in developing world. *Hum Vaccines Immunother.* 2014 Mar 1;10[3]:708–13.
 31. Do TH, Chen Y, Nguyen VT, Phisitkul S. Vaccines in the management of hypertension. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Jul;10[7]:1077–87.
 32. ANZCTR - Registration [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=373239>