

## Peran Ekspresi Gen Nitrit Oksida Sintase (NOS3) Terhadap Kejadian Hipertensi Esensial

Leni Amelia<sup>1</sup>, Asep Sukohar<sup>2</sup>, Gigih Setiawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Hipertensi adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas normal, sistolik lebih dari 140 mmHg dan atau diastolik lebih dari 90 mmHg. Menurut penyebabnya dibedakan menjadi hipertensi esensial yang belum diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder yaitu hipertensi yang disebabkan oleh suatu *underlying disease*. Hipertensi menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas penduduk di Eropa, Amerika, maupun Asia. Hampir separuh penduduk eropa dan seperempat penduduk dunia menderita hipertensi. Penyebab hipertensi adalah multifaktorial. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan diduga berkontribusi besar dalam kejadian hipertensi esensial. Saat ini, paradigma biologi molekuler telah bergeser dari tekanan darah diregulasi oleh otak dan ginjal menjadi endotel. Endotel pembuluh darah dapat memproduksi *nitric oxide* (NO) yaitu *relaxing factor* yang berperan sebagai gas vasoaktif (vasodilator) dengan bantuan *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Enzim ini merupakan ekspresi dari gen NOS3 yang jika terjadi polimorfisme dapat menurunkan produksi NO sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer pembuluh darah dan akhirnya menyebabkan hipertensi. Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi gen yang mengakibatkan variasi pada fungsi protein dan tidak menimbulkan perubahan struktur protein. Hal ini tidak menimbulkan manifestasi klinis, namun dapat terjadi perubahan kerentanan suatu populasi terhadap suatu penyakit. Hingga saat ini sudah teridentifikasi tiga polimorfisme gen NOS3 yang berhubungan dengan kejadian hipertensi esensial yaitu Glu298Asp, -786T>C dan intron 4a4b.

**Kata kunci:** Gen NOS3, Hipertensi Esensial, Nitrit Oksida, Polimorfisme

## The Role of NOS3 Gene Expression On Essential Hypertension Events

### Abstract

Hypertension is a disease that marked by the blood pressure increased higher than normal, which systolic more than 140 mmHg and diastolic more than 90 mmHg. Based on etiology it is divided into essential hypertension which is idiopathic and secondary hypertension which is caused by underlying disease. Hypertension can increase morbidity rate and mortality rate in Europe, America even Asia. Almost half European and a quarter of people in world suffer hypertension. Etiology of hypertension is multifactorial. Interaction between genetic factor and environment known have important part in essential hypertension event. Now, bimolecular paradigm has move from brain and kidney to endotel in blood pressure regulation. Vascular endotel produce nitric oxide (NO) for relaxing factor which used as vasodilator which is mediated by Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS). This enzyme is the gene expression from NOS3 gene that if polymorphism happen, can decrease NO production and lead vasoconstriction and increase peripheral resistance and finally caused hypertension. Polymorphism is the change or gene mutation and caused variation of protein function but it is not change the protein structure. this polymorphism is not causing any clinical manifestation, although can increase risk of some disease. Until now, have identified 3 gene NOS3 polymorphism which have effect in essential hypertension event that are Glu298Asp, -786T>C and intron 4a4b.

**Keywords:** Essential Hypertension, NOS3 Gene, Nitric Oxide, Polymorphism

**Korespondensi:** Leni Amelia, Alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081297309200, e-mail leniameliazam@gmail.com

**Pendahuluan**

Hipertensi menurut JNC VII adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas normal, sistolik lebih dari 140 mmHg dan atau diastolik lebih dari 90 mmHg.<sup>1</sup> Saat ini, hipertensi sudah menjadi permasalahan kesehatan masyarakat global termasuk di Indonesia.<sup>2</sup> Hampir separuh penduduk eropa dan seperempat penduduk dunia menderita hipertensi. Prevalensi hipertensi di seluruh dunia sekitar 15% – 20% dan diperkirakan akan mengalami kenaikan sebesar 80%, dari 639 juta kasus di tahun 2000, menjadi 1,15 milyar kasus pada tahun 2025.<sup>3</sup> Menurut WHO dan *the International Society of Hypertension* (ISH), saat ini terdapat 600 juta penderita hipertensi di dunia, dan 3 juta di antaranya meninggal setiap tahunnya.<sup>4</sup> Data statistik terbaru menyatakan bahwa terdapat 24,7% penduduk Asia Tenggara dan 23,3% penduduk Indonesia berusia 18 tahun ke atas mengalami hipertensi pada tahun 2014. Riskesdas tahun 2013 juga menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di indonesia adalah sebesar 26,5%.<sup>2</sup> Sebanyak 95% kasus hipertensi tidak diketahui penyebabnya dan disebut dengan hipertensi esensial.<sup>3</sup> Belum ada teori yang dengan tegas menjelaskan patogenesis penyakit ini. Namun, beberapa mekanisme diyakini berkontribusi dalam kejadiannya. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan diduga berkontribusi besar dalam kejadian hipertensi.<sup>3</sup> Saat ini, paradigma biologi molekuler telah bergeser yang awalnya tekanan darah diregulasi oleh otak dan ginjal, saat ini berubah menjadi endotel. Endotel pembuluh darah dapat memproduksi *nitric oxide* (NO) yaitu *relaxing factor* yang mempunyai karakteristik sebagai gas vasoaktif.<sup>5</sup>

Enzim eNOS (enzim nitrit oksida sintase) diekspresikan oleh Gen *NOS3* (nitrit oksida sintase-3). Enzim ini berperan pada produksi NO yang menimbulkan efek vasodilatasi pada

pembuluh darah.<sup>5</sup> Sampai saat ini sudah teridentifikasi tiga polimorfisme gen *NOS3* yang berhubungan dengan kejadian hipertensi esensial yaitu Glu298Asp, -786T>C dan intron 4a4b.<sup>6</sup> Individu pembawa polimorfisme gen *NOS3* menunjukkan penurunan ekspresi eNOS sehingga dapat menurunkan produksi NO. NO bersama dengan Angiotensin II yang berperan sebagai vasokonstriksi, bekerjasama dalam pengaturan keseimbangan tekanan darah. Peningkatan Angiotensin II dan penurunan aktivitas NO menyebabkan terjadinya vasokonstriksi yang terus-menerus. Sehingga terjadi peningkatan resistensi vaskular dan tekanan darah yang akhirnya menyebabkan penyakit hipertensi.<sup>7</sup>

Berdasarkan penjelasan diatas, maka pada jurnal ini akan dibahas mengenai peran ekspresi gen *NOS3* terhadap kejadian hipertensi esensial.

**Isi**

**Definisi Hipertensi**

American Society of Hypertension (ASH) menyatakan bahwa hipertensi adalah suatu sindrom kardiovaskuler yang progresif sebagai akibat dari kondisi lain yang kompleks dan saling berhubungan. Hipertensi merupakan penyakit multifaktorial akibat interaksi dari faktor genetik dan faktor lingkungan.<sup>8</sup> Menurut JNC VII hipertensi adalah peningkatan tekanan darah melebihi 140/90 mmHg dengan minimal dua kali pengukuran diwaktu yang berbeda.<sup>1</sup> Hipertensi diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu hipertensi primer (esensial) yang belum diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder yang dapat disebabkan oleh penyakit ginjal, jantung, endokrin, dan gangguan kelenjar adrenal.<sup>8</sup> JNC VII membagi derajat hipertensi sebagai berikut:

**Tabel 1. Derajat Tekanan Darah Menurut JNC VII<sup>1</sup>**

Klasifikasi	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Normal	<120	<80
Pre-Hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi Derajat-1	140-159	90-99
Hipertensi Derajat-2	≥ 160	≥ 100

Keterangan:  
 TDS (Tekanan Darah Sistolik)  
 TDD (Tekanan Darah Diastolik)

## Patofisiologi

Tekanan darah dipengaruhi oleh stroke volume dan *Total Peripheral Resistance* (TPR). Jika terjadi peningkatan dari salah satu variabel tersebut dan tubuh tidak mampu mengkompensasinya maka akan terjadi peningkatan tekanan darah. Mekanisme terjadinya hipertensi diantaranya akibat dari peran sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA) dan peningkatan TPR.<sup>9,7</sup> Sistem RAA dimulai dari perubahan Angiotensinogen darah yang diproduksi oleh hati diubah menjadi angiotensin I oleh hormon renin yang ada di ginjal. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh *Angiotensin I Converting Enzyme* (ACE) pada paru. Angiotensin II inilah yang berperan dalam peningkatan tekanan darah melalui dua mekanisme utama, yaitu dengan meningkatkan produksi Anti Diuretik Hormon (ADH) di kelenjar hipofisis. Hormon ini mencegah ekskresi urin melalui ginjal akibatnya volume darah meningkat akhirnya akan terjadi peningkatan tekanan darah. Mekanisme kedua dengan cara menstimulasi sekresi aldosteron yang akan meningkatkan absorpsi NaCl di tubulus ginjal sehingga meningkatkan volume cairan ekstraseluler dan akhirnya meningkatkan tekanan darah. Efek angiotensin II ini diatur oleh dua reseptor Angiotensin II tipe 1 (AT<sub>1</sub>) dan reseptor Angiotensin II tipe 2 (AT<sub>2</sub>). Aktivasi reseptor AT<sub>1</sub> menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, retensi air dan garam, memicu aktivasi neurohumoral dan meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan darah. Polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 (AT<sub>1</sub>R) akan meningkatkan aktivitas angiotensin II sehingga terjadi kerentanan terhadap kejadian hipertensi esensial. AT<sub>1</sub>R terletak pada kromosom 3q24.<sup>9</sup>

Mekanisme terjadinya hipertensi lainnya adalah dengan peningkatan TPR. Peningkatan tahanan perifer ini diakibatkan oleh vasokonstriksi pembuluh darah sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Proses vasokonstriksi-vasodilatasi pembuluh darah ini dipengaruhi oleh kadar NO dalam darah yang dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah. Kadar NO dipengaruhi oleh adanya enzim eNOS yang di ekspresikan oleh gen NOS3.<sup>10</sup>

## Polimorfisme Gen NOS3

Perubahan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dapat terjadi akibat paparan dari lingkungan dan

mutagen. DNA yang gagal berpasangan dapat menimbulkan instabilitas genetik, mutagenesis dan kematian sel. *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) adalah kejadian tersering yang menyebabkan mutasi pada nukleotida. Polimorfisme diartikan sebagai perubahan atau mutasi gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein dan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein. Polimorfisme tidak menimbulkan manifestasi klinis, tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit. Dampak polimorfisme ini ialah terjadi perubahan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Polimorfisme yang telah terbentuk akan terus diturunkan sehingga frekuensi polimorfisme di setiap etnis dapat berbeda-beda.<sup>9</sup>

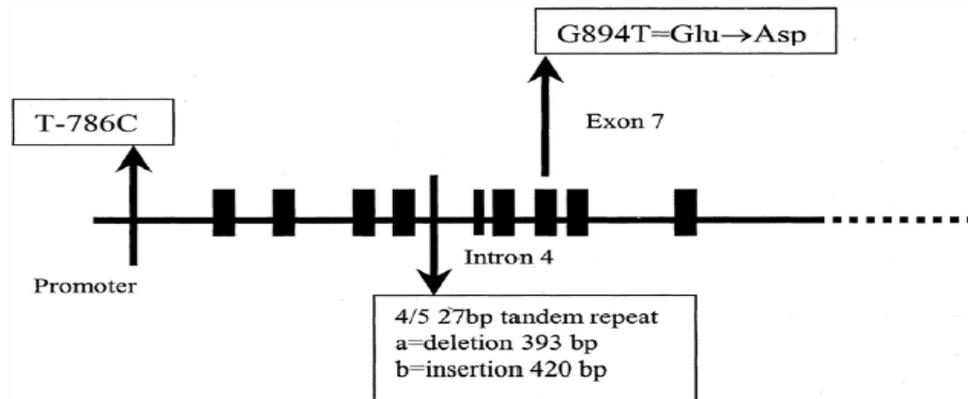
Faktor genetik telah dipercaya berhubungan erat dengan kejadian hipertensi. Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk menemukan hubungan Gen NOS3 dengan kejadian hipertensi.<sup>11</sup> Hingga saat ini sudah teridentifikasi tiga polimorfisme gen NOS3 yang berhubungan dengan kejadian hipertensi esensial yaitu Glu298Asp, -786T>C dan intron 4a4b.<sup>6</sup> Gen ini terletak pada kromosom 7 lokus q35-q36, berperan dalam memproduksi NO, yaitu suatu vasodilator. Pada manusia gen NOS3 tersusun atas 24 Kilo basa (Kb), yang terdiri dari 26 ekson dan 25 intron.<sup>11</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Colombo *et al* pada tahun 2003 di populasi Italia yang menggunakan sampel 268 kasus dan 147 kontrol. Tujuan penelitian adalah untuk melihat hubungan gen NOS3 dengan kejadian *cardio vascular diseases* (CAD). Hasil penelitian ini adalah gen NOS3 alel Glu298Asp dan -786T>C memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian CVD sedangkan tidak pada intron 4a4b.<sup>12</sup> Penelitian Qi *et al* (2006) melaporkan bahwa polimorfisme gen NOS3 yang berhubungan dengan kejadian hipertensi adalah -786TG>C dan intron 4a4b sedangkan glu298Asp tidak berhubungan dengan kejadian hipertensi pada masyarakat Cina.<sup>10</sup> Penelitian yang sejalan juga dilakukan oleh Li *et al* (2004), hasil penelitian ini adalah alel -T786C berhubungan dengan kejadian hipertensi pada masyarakat Afrika Selatan.<sup>13</sup> Perbedaan hasil penelitian ini disebabkan karena adanya perbedaan etnik sampel yang diuji, masing-masing etnik mempunyai polimorfisme yang spesifik yang berhubungan dengan kejadian hipertensi. Selain itu, keadaan demografis dan geografis suatu

daerah juga diduga sebagai faktor yang menyebabkan perbedaan hasil penelitian tersebut.<sup>3</sup>

Polimorfisme Glu298Asp, terletak di ekson 7 dari kromosom 7. Zat ini dikenal juga sebagai polimorfisme G894T yang ditandai dengan pergantian Guanin oleh Thymin di posisi 894 dari gen, yang ditunjukkan di Gambar 1. Sebagai akibatnya asam amino di posisi 298 gen NOS3 ini terjadi pergantian dari Glutamat ke

Aspartat. Pergantian ini menyebabkan penurunan ikatan eNOS dengan *caveolin-1*, protein utama yang terletak di *caveolae* sel epitel yang berakibat cadangan enzim eNOS berkurang, sehingga produksi NO juga menurun. Terjadinya penurunan sintesis *nitric oxide* dapat menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah secara sistemik yang menjadi patogenesis awal hipertensi.<sup>11</sup>



Gambar 1. Lokasi polimorfisme gen NOS3.<sup>11</sup>

Gen NOS3 adalah gen yang mengekspresikan senyawa *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS). Senyawa ini merupakan suatu enzim yang tersebar pada otot polos. Enzim tersebut mengkatalisis reaksi asam amino L-arginin menjadi sitrulin dan *nitric oxide*.<sup>11</sup> Senyawa NO merupakan suatu *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) yang dalam kondisi fisiologis dilepaskan dari sel endotel sebagai respon terhadap rangsangan mekanik, asetilkolin dan peningkatan kalsium intraseluler.<sup>3</sup> Senyawa NO dapat menyebabkan relaksasi vaskular dan berperan sebagai regulator tonus otot polos melalui aktivasi *soluble guanylate cyclase* dan memperbaiki perfusi jaringan dengan menghambat adhesi dan agregasi trombosit serta menghambat adhesi leukosit pada permukaan endotel. Di samping itu NO secara tidak langsung juga dapat menyebabkan vasorelaksasi pembuluh darah dengan cara menghambat pelepasan renin dan norepinefrin.<sup>14</sup>

Pada penderita hipertensi esensial, sintesis NO di bawah nilai basal (normal 25–45 µM/L). Hal ini menyebabkan efek vasodilatasi terhadap pembuluh darah menurun sehingga terjadi peningkatan tahanan perifer. Penurunan kemampuan vasodilatasi pembuluh darah juga

terjadi pada kapiler di ginjal, keadaan ini akan mengakibatkan *glomerulus filtration rate* (GFR) menurun, sistem renin angiotensin teraktivasi dan akhirnya terjadi peningkatan tekanan darah.<sup>3</sup>

Menurut Thuillez dan Richard, tingkat nitrit oksida yang rendah karena gangguan fungsi endotel melalui mekanisme produksi NO menurun atau degradasi NO meningkat. Produksi NO menurun disebabkan oleh: L-arginin yang berkurang; Kepekatan inhibitor endogen yang tinggi (*Asymmetrical Dimethylarginin* atau ADMA); Kofaktor eNOS (*Tetrahydrobiopterine* atau BH4) yang berkurang; Ekspresi eNOS yang berkurang oleh beberapa faktor seperti: hipoksia, faktor nekrosis tumor α (TNFα) atau penurunan aliran darah; Gen NOS3 yang berkurang; Waktu paruh eNOS mRNA yang berkurang; Perubahan di Gi-protein; Perubahan di *calcium independent pathway* akibat aktivasi eNOS; Perubahan interaksi eNOS dengan *caveolin*-HSP90. Degradasi NO meningkat disebabkan oleh: Ekspresi *Nicotinamid Adenine Dinucleotida Phosphate* (NADP) yang berkurang; Peningkatan *xanthine oxidase* yang menghasilkan O<sub>2</sub><sup>-</sup> dan terjadi vasokonstriksi, adesi leukosit, agregasi trombosit dan proliferasi sel.<sup>15</sup>

## Simpulan

Polimorfisme gen NOS3 berpengaruh pada peningkatan tekanan darah, namun variasinya tergantung dengan perbedaan kelompok etnis.

## Ringkasan

Hipertensi adalah penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan atau diastolik lebih dari 90 mmHg. Mekanisme peningkatan tekanan darah dipengaruhi oleh perubahan stroke volume dan *Total Peripheral Resistance* (TPR). Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan diduga berkontribusi besar dalam kejadian hipertensi. Gen NOS3 adalah gen yang mengekspresikan

senyawa *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) yang dapat menghasilkan senyawa NO. NO berperan penting pada vasodilatasi pembuluh darah. Polimorfisme gen NOS3 mengakibatkan menurunnya produksi NO sehingga terjadi vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer yang berperan pada mekanisme peningkatan tekanan darah. Polimorfisme diartikan adalah perubahan atau mutasi gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein dan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein. Hingga saat ini sudah teridentifikasi tiga polimorfisme gen NOS3 yang berhubungan dengan kejadian hipertensi esensial yaitu Glu298Asp, -786T>C dan intron 4a4b.

## Daftar Pustaka

1. Chobanian A, Bakris G, Black H. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *J Am Med Assoc.* 2003;289(19):2560-72.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013.
3. Sulastri D. Konsumsi mikronutrien dan ekspresi gen NOS3 alel intro 4a4b pada penderita hipertensi etnik minangkabau. *Majalah Kedokteran Andalas.* 2011;35(1):13-26.
4. WHO-ISH Hypertension Guideline Committee. Guidelines of the management of hypertension. *J Hypertension.* 2003;21(11):1983-92.
5. Sulastri D, Liputo NI. Konsumsi antioksidan dan ekspresi gen NOS3 alel -786T>C pada penderita hipertensi etnik minangkabau. *MBK.* 2011;43(1):1-9.
6. Shankarishan P, Borah PK, Ahmed G, Mahanta J. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of hypertension in an indian population. *Biomed Research International.* 2014;1(1):1-11.
7. Hernayanti, Moeljopawiro S, Sadewa AH. Efek polimorfisme gen nitrit oksida sintase 3 (NOS3) terhadap kadar nitrit oksida dan tekanan darah pada individu terpapar plumbum. *J Manusia dan Lingkungan.* 2012;19(2):160-8.
8. Nuraini B. Risk factors of hypertension. *Jurnal Majority.* 2015;4(5):10-9.
9. Rahmadhayanti E, Hayati L, Saleh MI. Hubungan polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C dengan kejadian preeklampsia. *MKS.* 2014;1(1):52-8.
10. Li J, Cun Y, Tang WR, Wang Y, Li SN, Ouyang HR, Dkk. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in the Han population in southwestern China. *Genetic and Molecular Research.* 2011;10(3):2202-12.
11. Zakaria I, Faisal A, Sutarni S, Sadewa AH, Imran. Nitric oxide and cerebral edema volume in intracerebral hemorrhagic stroke with G894T polymorphism. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory.* 2015;22(1):87-91.
12. Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG, Botto N, Manfredi S, Masetti S, Dkk. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD). *Molecular Diagnostic and Genetic.* 2003;49(3):389-95.
13. Li R, Lyn D, Lapu-bula R, Oduwole A, Igho-pemu P, Lankford B, Dkk. Relation of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric blood pressure in african americans. *American Journal Hypertension.* 2004;17(7):560-7.
14. Sulastri D, Zubir N. Asupan lemak dan ekspresi gen NOS3 alel glu298Asp pada penderita hipertensi etnik minangkabau. *Media Medika Indonesiana.* 2011;45(1):59-

67. Journal of Human Hypertension. 2005;1(1):21-5.
15. Thuillez C, Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects.