

Hubungan Hiperaktivitas Saraf Simpatis Dan Kadar Nitrat Okside Pada Ibu Hamil Trimester Iii Dengan Hipertensi Gestasional

Juwita¹, Irfan Idris², Fatmawati Madya³

¹AKBID Graha Ananda Palu, (email : itajuwi159753@gmail.com)

²Universitas Hasanuddin , (email : irfanfaal@gmail.com)

³Universitas Hasanuddin, (email : fatmawastimadya@gmail.com)

Abstrak

Hiperaktivitas saraf simpatis dapat menyebabkan hipertensi gestasional, peningkatan aktivitas saraf simpatis menyertai tingkat keparahan hipertensi. Disfungsi endotel, penurunan produksi nitrat okside (NO), dan peningkatan produksi endotelium menjadi faktor penting dalam patofisiologi hipertensi selama preeklamsia, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar Nitrat Okside (NO) pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional dan tanpa hipertensi gestasional, untuk melihat hiperaktivitas saraf simpatis dilakukan *cold pressor test* (CPT) dan mengukur kadar nitrat okside menggunakan sampel serum darah dengan *ELISA kit*. Analisis data menggunakan uji *mann-whitney*, uji-T, dan uji *chi-square*, hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar nitrat okside pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional, kesimpulan tidak ada hubungan antara hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar nitrat okside pada ibu hamil hipertensi gestasional.

Kata kunci : Hiperaktivitas Saraf Simpatis, Nitrat Okside, Hipertensi Gestasional

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa rasio kematian ibu di negara berkembang pada tahun 2015 adalah 239 per 100.000 KH, dimana komplikasi pertama penyebab hampir 75% kematian maternal yaitu perdarahan hebat, infeksi, dan tekanan darah tinggi selama kehamilan (WHO, 2015). Kematian ibu di Indonesia tetap didominasi oleh tiga penyebab utama kematian yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK), dan infeksi. Proporsi ketiga penyebab kematian ibu telah berubah, dimana perdarahan dan infeksi cenderung mengalami penurunan

sedangkan hipertensi dalam kehamilan (HDK) proporsinya semakin meningkat. Lebih dari 30% kematian ibu di Indonesia pada tahun 2010 disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan (HDK) (Kemenkes RI, 2014).

Berdasarkan profil kesehatan provinsi sulawesi selatan menunjukkan angka kematian ibu maternal masih mengalami fluktuatif dari tahun 2009-2014 yaitu pada tahun 2009 sebesar 79 per 100.000 KH, menurun tahun 2010 menjadi 77 per 100.000 KH, 2011 meningkat menjadi 79 per 100.000 KH, pada tahun 2012 secara drastis meningkat menjadi 110

per 100.000 KH, kemudian menurun kembali tahun 2013 menjadi 78 per 100.000 KH dan pada tahun 2014 mengalami peningkatan menjadi 93 per 100.000 KH. Penyebab utama kematian ibu di kota Makassar secara berurutan adalah perdarahan 42,4 %, hipertensi 33,3 %, infeksi 18% (Sembiring *et al*, 2018).

Tujuan penelitian ini a. Mengetahui kadar Nitrat Oksida (NO) pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional dan ibu hamil trimester III tanpa hipertensi gestasional, b. Mengetahui hiperaktivitas saraf simpatis pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional dan ibu hamil trimester III tanpa hipertensi gestasional, dan c. Mengetahui apakah ada hubungan hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar Nitrat Oksida (NO) pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik kuantitatif dengan desain penelitian Observasional dengan pendekatan *Cross sectional*, penelitian ini dilakukan di RSIA St. Fatimah Makassar, Puskesmas Jumpandang Baru dan Puskesmas Antang Perumnas. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari-April 2019. Populasi adalah ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional dan tanpa hipertensi gestasional, sampel 20 ibu

hipertensi gestasional dan 20 ibu tanpa hipertensi gestasional. Teknik pengambilan sampel yaitu *purposive sampling*, teknik pengumpulan data dengan menggunakan kuesioner. Instrumen yang digunakan peneliti yaitu, alat CPT (Cold Pressor Test) untuk mengukur hiperaktif saraf simpatik, ELISA Kit dengan merk 96-Well Plate Diagnostic Biochem Canada di laboratorium untuk mengukur kadar nitrat oksida, dan tensi meter air raksa untuk mengukur tekanan darah.

Analisis data menggunakan analisa Univariat dan analisa Bivariat, dan penyajian data menggunakan statistik (SPSS).

HASIL

Tabel 1. Aktivitas saraf simpatis ibu hamil trimester III tanpa hipertensi gestasional dan ibu hamil trimester III dengan hipertensi

Aktivasi Saraf Simpatis	Ibu Hamil Trimester III				P Value
	Tanpa Hipertensi Gestasional (n=20)		Hipertensi Gestasional (n=20)		
	F	%	F	%	
Normoreaktor	12	60,0	4	20,0	0,010
Hiperreaktor	8	40,0	16	80,0	

Tabel 2. kadar Nitrat Okside pada ibu hamil tanpa hipertensi gestasional dan ibu hamil dengan hipertensi gestasional pada trimester III

Hasil	Ibu Hamil Trimester III		P Value
	Tanpa Hipertensi Gestasional	Hipertensi Gestasional	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Kadar Nitrat Okside	11,88± 4,46	13,31±9,85	0,787

uji Menn Whitey, 2019

Tabel 3. Hubungan Hiperaktivitas Saraf Simpatis dan kadar Nitrat Okside pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional

Hasil Lab	Aktivasi Saraf Simpatis		P
	Normoreaktor	Hiperreaktor	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Kadar Nitrat Okside	20,40±18,98	10,95±2,20	0,061

uji Menn Whitey, 2019

PEMBAHASAN

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Victor *et al* 1987), Sistem saraf simpatik mengatur tekanan darah arteri, Usselman et al (2018) menyatakan bahwa aktivasi saraf simpatis meningkat selama kehamilan normotensif dan pengaruh sistem saraf simpatis terhadap tekanan darah arteri berkurang pada kehamilan normotensif.

Secara fisiologi aktivitas saraf simpatis meningkat pada ibu yang hamil dibanding ibu yang tidak hamil. Dimulai

pada trimester I kemudian terus meningkat pada kehamilan trimester II dan III. (Frank T. Spradley et al, 2018). Tetapi menurut (Christian Woisetschla Ègera et al, 2017) aktivitas saraf simpatis jauh lebih meningkat atau sebesar 80% pada ibu hamil yang mengalami hipertensi, namun belum diketahui apakah aktivitas saraf meningkat setelah munculnya hipertensi.

Peningkatan aktivitas saraf simpatis memang lebih tinggi pada ibu hamil dibanding ibu yang tidak hamil, tetapi untuk ibu dengan hipertensi akan jauh meningkat. Hiperaktivitas saraf simpatis berhubungan dengan mekanisme dimana tekanan darah arteri dan resistensi pembuluh darah yang akan menormalkan tekanan darah. Peningkatan volume darah yang mungkin akan meningkatkan output simpatis dan denyut jantung (J.P.Greenwood et al, 2001).

Peningkatan aktivitas simpatis dasar ini terjadi bersamaan dengan peningkatan sirkulasi oksida nitrat dan penurunan resistensi pembuluh darah. Akibatnya, transduksi neurovaskular berkurang pada kehamilan normotensif. Selain itu, perubahan vaskular lebih dari mengimbangi peningkatan aktivitas simpatis karena tekanan arteri rata-rata (MAP) berkurang pada trimester pertama dan kedua hingga kembali ke tekanan darah

yang jauh lebih tinggi di trimester ketiga (soma pillay et al,2016).

Nilai Kadar Nitrat Okside Pada Ibu Hamil Tanpa Hipertensi Gestasional Dan Ibu Hamil Dengan Hipertensi Gestasional Pada Ibu Hamil Trimester III. Ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Williams and Gupta, 2015) Nitrat Okside yang diturunkan oleh endothelium L-arginin menyebabkan vasodilatasi aktif secara terus menerus, kemudian terjadinya penghambatan NO yang menyebabkan vasokonstriksi dan pengurangan aliran darah. Penghambatan Nitrat Okside synthase (NOS) telah digunakan sebagai indeks dari kontribusi yang dibuat oleh NO untuk mengistirahatkan nada vaskuler. Respon L-NMMA meningkat relative terhadap norepinefrin saat kehamilan berlangsung, dan menunjukkan bahwa dilatasi yang dimediasi oleh NO basal meningkat. Ini menunjukkan peningkatan aktivasi NO selama kehamilan.

Peningkatan aktivasi NO berkontribusi pada penurunan resistensi perifer menunjukkan bahwa aktivitas NO basal meningkat pada akhir kehamilan, telah dipostulatkan bahwa disfungsi endotel dan hilangnya vasodilatasi yang dimediasi endothelium dapat menjelaskan peningkatan resistensi vaskular pada wanita dengan preeklampsia. Nitrat Okside total

bahkan telah dilaporkan meningkat dalam sirkulasi fetoplasenta pada preeklampsia, menunjukkan bahwa peningkatan produksi NO dapat menjadi respons kompensasi untuk meningkatkan aliran darah atau mungkin berperan dalam membatasi adhesi dan agregasi trombosit. sehingga aktivitas NO meningkat dalam pembuluh darah perifer selama kehamilan. Ini menunjukkan bahwa NO berkontribusi pada penurunan karakteristik resistensi vaskular sistemik pada kehamilan (Anumba et al, 2008).

Menurut (Grunewald et al,1998) menemukan peningkatan (bukan penurunan) metabolic Nitrat Okside pada ibu hamil dengan hipertensi dengan menggunakan plasma dari pasien, selain itu mereka tidak dapat mengidentifikasi efek penekan pada produksi nitrat sel endotel atau aktivitas Nitrat Okside. Mereka menemukan peningkatan pemulihan nitrat dalam ekspresi sintase nitrat okside dan lebih besar dalam endothelium yang terbuka pada inkubasi plasma ibu hipertensi. Ada kemungkinan bahwa sintesis Nitrat Okside secara selektif terganggu pada jaringan selain endothelium vaskuler, termasuk untuk ibu hamil.

Menurut (Richard et al, 1997) kadar nitrat dan plasma nitrat pada ibu hipertensi lebih meningkat dibanding ibu tanpa hipertensi, kadar nitrat yang bersirkulasi

dipengaruhi oleh eliminasi yang sebagian besar terjadi pada ginjal sehingga perubahan ginjal pada ibu hipertensi menyebabkan perubahan pada Nitrat Okside. Kemudian peneliti melakukan pembersihan pada ginjal pada ibu hipertensi tetapi hasilnya tetap kadar Nitrat Okside pada ibu hipertensi lebih tinggi.

Peningkatan kadar Nitrat Okside pada ibu hamil dengan hipertensi juga diungkapkan oleh (Castillo et al, 2000). Mereka melakukan penelitian pada ibu pada trimester III dan umur kehamilan pada ibu normotensi lebih tua dari pada umur kehamilan dengan hipertensi, tetapi itu tidak mempengaruhi data Nitrat Okside karena kadar nitrat tidak bergantung pada durasi kehamilan pada sampel normotensi pada akhir kehamilan, mereka menemukan korelasi positif antara umur kehamilan dan plasma Nitrat Okside, jika memang dipengaruhi ison seharusnya kadar Nitrat Okside dikurangi bukannya meningkat dan beberapa ibu yang menjadi sampel mengkonsumsi obat antihipertensi tetapi tidak ada perubahan dan kadar Nitrat Okside pada ibu tetap tinggi maka peneliti meyakini bahwa perbedaan kadar Nitrat Okside pada antar kelompok dipengaruhi konsekuensi dari preeklamsia.

Hasil ini tidak terduga karena preeklamsia ditandai dengan adanya

vasokonstriksi yang dianggap sebagai tanda menurunnya produksi Nitrat Okside dan mereka menemukan sebelumnya bahwa nilai-nilai yang berbeda-beda untuk sel-sel dan jumlah-jumlah yang terkait dengan kadar Nitrat Okside tergantung pada kalsium dalam sel endotel vena umbilical yang berasal dari kehamilan preeklamsia dan normotensi yang membuat produksi Nitrat Okside pada preeklamsia berkurang. Tidak mungkin bahwa isoform yang diinduksi Nitrat Okside sintase akan diinduksi dalam sel-sel endothelial pada sisi janin dari ibu yang mengalami preeklamsia karena sel endotel vena umbilical wanita dengan preeklamsia, RNA tidak terdeteksi. Kurang diketahui mengenai produksi Nitrat Okside dari sel-sel endotel vaskuler ibu yang mungkin juga merupakan sumber peningkatan produksi Nitrat Okside, selain sel endotel, makrofag, trofoblas, desidua, dan sel myometrium dapat menghasilkan Nitrat Okside. Tingkat nitrit dan nitrat plasma dengan preeklamsia secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normotensif. Disfungsi endothelial pasien preeklamsia terkait penelitian kami ditunjukkan dengan peningkatan kadar endotelin-1 plasma dan penurunan sekresi prostasiklin, keduanya diketahui dengan preeklamsia. Peningkatan produksi nitrit oksida endotel

dapat dikaitkan dengan disfungsi endotel, karena nitrat oksida telah menyebabkan kerusakan endotel. Produksi seperti itu bisa menjadi kompensasi untuk vasokonstriksi dan hipertensi preeklampsia. Apapun masalahnya, data kami menunjukkan bahwa produksi oksida nitrat berkorelasi baik dalam preeklampsia maupun pada kehamilan normal dengan produksi produk endotel lainnya, seperti endotelin-1 atau prostasiklin (varvu ranta et al, 2015).

Menurut (Reslan, and Khali 2010) bahwa bukan hanya dari kadar Nitrat Okside yang merupakan pemicu terjadinya peningkatan tekanan darah, melainkan berbagai macam kemungkinan termasuk perubahan terkait fungsi vaskuler, angiogenesis, imunitas bawaan, stress osidatif, hormon, dan integrase pusat control saraf tekanan darah. Selain itu, banyak sekali perubahan hormonal yang terjadi selama kehamilan adalah peningkatan besar dalam hormon seks estradiol dan progesteron, dan peningkatan sederhana dalam testosteron, yang masing-masing telah dihipotesiskan untuk mempengaruhi regulasi neurovaskular simpatik.

Hubungan Hiperaktivitas saraf simpatik dan kadar Nitrat Okside pada ibu hamil trimester III dengan hipertensi gestasional. Kehamilan merupakan periode

peningkatan kerentanan terhadap regulasi kardiovaskuler yang terganggu. Respon vaskuler terhadap uji cold pressor test (CPT) terjadi respon pada ibu hamil dengan hipertensi dibanding pada ibu yang normotensi. Aktivitas saraf simpatik merupakan penentu utama respon CPT. Peneliti juga berpendapat bahwa wanita dengan hipertensi akan memperburuk aktivitas saraf simpatik (Cunningham, 2013).

Sintesis nitrat oksida sel endotel berkontribusi langsung pada pemeliharaan tonus pembuluh darah dan merupakan komponen penting dari regulasi tekanan darah dalam keadaan fisiologis. Dalam upaya untuk menentukan kondisi patofisiologis yang tepat yang bertanggung jawab untuk preeklampsia, nitrovasodilator endogen ini tampaknya merupakan kandidat yang potensial. Diketahui bahwa relaksasi yang bergantung pada endotelium menurun dalam keadaan hipertensi suatu temuan yang diduga terkait dengan gangguan produksi oksida nitrat. Pengurangan produksi oksida nitrat pada subjek preeklampsia telah memberikan hasil yang tidak konsisten dan dapat dikacaukan oleh metode pengujian tidak seragam (misalnya, pengukuran tidak lengkap dari sirkulasi oksida nitrat metabolit dan berbagai sumber yang digunakan dalam menilai produksi oksida

nitrat (misalnya, serum, plasma atau metabolit nitrat oksida urin). sebagian besar sintesis nitrit oksida konstitutif diduga berasal dari neuronal, yang mungkin tidak berhubungan dengan aktivitas sintetik endotel atau respons parakrin dari otot polos vaskular terhadap kadar oksida nitrat lokal (Richard K, et al, 1997).

Selain itu peneliti juga berpendapat bahwa tidak adanya hubungan hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar Nitrat Oksida pada ibu hamil dengan hipertensi disebabkan karena usia ibu, ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Gray et al, 2016) bahwa terjadinya hiperaktivitas saraf simpatis yang menyebabkan hipertensi banyak ditemukan pada ibu hamil kulit putih dengan usia muda. Dimana $\leq 8\%$ ibu usia muda dengan cepat dapat terjadi hipertensi.

Oleh karena itu, peningkatan tekanan darah basal yang berhubungan dengan usia mungkin memiliki pengaruh yang lebih besar, terkait usia melalui efek vasokonstriksi. Selain itu, peningkatan sensitivitas vasokonstriktor (komponen neurovaskular) dapat menyebabkan kenaikan TD berlebihan bahkan dengan aktivasi saraf simpatis yang lebih rendah (komponen saraf) selama tekanan fisiologis, yang mungkin merupakan elemen penting dari prevalensi lebih tinggi

dari kerusakan organ target terkait hipertensi (misalnya, komplikasi kardiovaskular dan ginjal) (Van Hove et al. 2009).

Factor selanjutnya yang menyebabkan adalah indeks masa tubuh (IMT) (William et al, 2015) 9 dari 10 merupakan ibu dengan berat badan berlebih ini bias dikaitkan dengan terjadinya kerusakan sel endotel dan penurunan respon terhadap L-NMMA. Respon terhadap norepinefrin pada akhir kehamilan berkurang dibandingkan pada awal kehamilan normal maupun hipertensi.

Hiperaktivitas saraf simpatis merupakan salah satu respon dari IMT (kategori gemuk) bertanggung jawab atas terjadinya kerusakan endotel yang menyebabkan hipertensi. (Pramanik et al 2009).

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa, aktivitas saraf simpatis lebih tinggi pada ibu hamil dengan hipertensi dari pada ibu hamil tanpa hipertensi gestasional, nilai kadar Nitrat Oksida pada ibu hamil dengan hipertensi lebih tinggi dari pada ibu hamil tanpa hipertensi gestasional, dan tidak ada hubungan antara hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar Nitrat Oksida pada ibu hamil hipertensi gestasional.

Peneliti selanjutnya dapat mengembangkan penelitian ini dengan melakukan Cold pressor test dan pemeriksaan kadar Nitrat Okside pada awal kehamilan sampai akhir kehamilan untuk mengetahui patofisiologi terjadinya proses aktivitas saraf simpatis dan penurunan atau peningkatan kadar Nitrat Okside dan bagi tenaga kesehatan stimulasi cold pressor test dapat digunakan sebagai data penunjang untuk mengurangi angka kejadian hipertensi selama kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anumba et al. (2008). Cardiac Mitochondrial Nitric Oxide A Regulator of Heart Rate. 21(4), pp.377–381. doi: 10.1038/ajh.2007.90.
2. Christian Woisetschla Ègera et al, (2017) ‘Effect of Cold Stress and the Cold Pressor Test on Blood Pressure and Heart Rate’, 2(2). doi: 10.21276/iabcr.2016.2.2.14.
3. Castillo J., Rama R.. & Davalos A. (2000). Nitric Oxide- Related Brain Damage In Acute Ischemic Stroke. Stroke AHA. 31: 852-857
4. Cunningham F. G. (2013) Obstetri William (William Obstetri). EGC Jakarta.
5. Frank T. Spradley et al., (2018) *Preeclampsia and High Blood Pressure during Pregnancy*.
6. Gray HH, Dawkins KD, Morgan JM & Simpson IA. Lecture Notes : Kardiologi (4rd ed). Jakarta : Penerbit Erlangga ; 200.57-62.
7. Green Wood, et al (2001). Anaysis Of nitrat, nitrite, and (15N) nitrate in
8. Grunewald C., Kumlien G., & Lundberg J. (1998). Exhaled Oral and Nasal Nitric Oxide during L-Arginine Infusion in. pp. 232–237.
9. Kemenkes RI (2014) Hipertensi, Indofatin. doi: 10.1177/109019817400403.
10. Pramanik, T. et al. (2009) ‘Cold pressor test as a predictor of hypertension’, *Journal of Tehran University Heart Center*, 4(3), pp. 177–180.
11. Reslan, O. M. and Khalil, R. A. (2010) ‘Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia.’, *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*, 8(4), pp. 204–26. doi: 10.2174/187152510792481234.
12. Richard K. S et al. (1997). Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. Anj Obstetri Gynocol.
13. Sembiring R.L (2018). Pregnancy Induced Hypertension Accompanied With Anemia Potential Stunting of

- Newborns. 10(6), pp. 164–172. doi: 10.5539/gjhs.v10n6p164.
14. Soma pillay et al (2016). Sympathetic control of heart rate in nNOS knockout mice. pp. 354–361. doi: 10.1152/ajpheart.00898.
15. Van Hove, C., Van der Donckt, C., Herman, A., Bult, H., Frasen, P. 2009, Vasodilator Efficacy Of Nitric Oxide Depends On Mechanisms Of Intracellular Calcium Mobilization In Mouse Aortic Smooth Muscle Cells. *British Journal Of Pharmacology*. 158(3):920-930.
16. Varpu R., Lasse V., Erja H., & Olavi Y. (2015). Nitric Oxide Production With Preeclampsia. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*.
17. Walliam, M., D, A. S. and Gupta, G. (2015) ‘Comparison between roll-over test and placental localization for early prediction of preeclampsia’, 4(6), pp. 1710–1713
18. WHO *et al.* (2015) ‘Trends in maternal mortality: 1990 to 2015. Executive Summary’, *WHO Library Cataloguing*, p. 14