

# Gas Nitrogen Oksida : polutan atau vital bagi kehidupan?

Jansen Silalahi

Jurusan Farmasi F-MIPA Universitas Sumatera Utara, Medan

## ABSTRAK

Gas nitrogen oksida dihasilkan dari asam amino L-arginin oleh enzim *nitric oxide synthase* dalam sel-sel mamalia termasuk manusia dan berfungsi sebagai mediator biologis yang memungkinkan sel-sel berkomunikasi dengan sesamanya. Nitrogen oksida yang diproduksi secara kontiniu oleh sel-sel endotelium berperan mengendalikan tonus pembuluh darah, aliran darah, tekanan darah, fungsi *platelet*, gerakan saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran kemih. Nitrogen oksida dalam jumlah banyak terbentuk karena respon sistim imunitas untuk mempertahankan diri; tetapi juga dapat menimbulkan perubahan patofisiologis seperti hipotensi yang fatal dan mungkin juga menyebabkan kerusakan jaringan. Pemahaman mekanisme fisiologis, pengembangan obat dan penerapan metode terapi baru dapat dikembangkan dengan mempengaruhi secara selektif baik peningkatan dan inhibisi produksi nitrogen oksida dalam sistim biologis.

## PENDAHULUAN

Nitrogen monooksida (NO), juga disebut nitrogen oksida atau nitrat oksida (*nitric oxide*) adalah suatu gas tak berwarna, tanpa oksigen larut di dalam air; pada kondisi seperti ini nitrogen oksida sangat stabil. Di udara, nitrogen oksida cepat bereaksi dengan oksigen membentuk NO<sub>2</sub>, suatu gas berwarna yang dapat memicu kerusakan jaringan. Pada konsentrasi yang sangat rendah, nitrogen oksida relatif stabil, walaupun ada oksigen<sup>1,2</sup>. Di alam terbuka, nitrogen oksida terbentuk dengan memanaskan udara pada suhu tinggi seperti dalam mesin mobil dan waktu terjadinya petir. Dalam hal ini, nitrogen dan oksigen yang ada di udara akan bereaksi membentuk nitrogen oksida. Pada saat petir nitrogen oksida dapat berubah menjadi NO<sub>2</sub>, nitrogen oksida dan NO<sub>2</sub> akan terbawa ke tanah dan menjadi pupuk alami. Akan tetapi di daerah perkotaan nitrogen oksida dan NO<sub>2</sub> merupakan oksida nitrogen yang terdapat dalam knalpot mobil dan berperan dalam pembentukan kabut fotokimia (*photochemical smog*)<sup>3,4,5</sup>; jadi dua puluh tahun yang lalu gas nitrogen oksida masih dianggap sebagai polutan atau pencemar udara. Tetapi pada tahun 1987 diketahui bahwa sel mamalia memproduksi nitrogen oksida, dan satu tahun kemudian diketahui bahwa sel berkomunikasi sesamanya

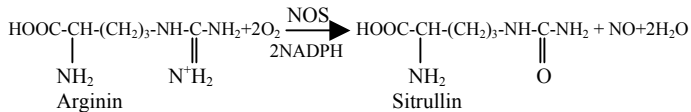
dengan nitrogen oksida. Nitrogen oksida terbentuk dalam tubuh yang berfungsi secara fisiologis, sehingga pada tahun 1992, nitrogen oksida oleh para ahli dikategorikan sebagai “*molecule of the year*”<sup>6,7</sup>.

Nitrogen oksida adalah suatu radikal bebas (memiliki satu elektron yang belum berpasangan) sehingga sangat reaktif<sup>8</sup>. Obat antiangina nitrat organik sebagai vasodilator, sekarang diketahui ternyata bekerja dengan melepaskan nitrogen oksida. Dari hasil penelitian ditemukan bahwa nitrogen oksida bukan saja hanya sebagai vasodilator dan bronkhodilator tetapi juga berperan dalam sistim kekebalan dan sistim saraf<sup>8,7</sup>. Nitrogen oksida berfungsi sebagai *messenger* biologis yang penting dalam berbagai fungsi biologis sebagai *neurotransmitter*, pembekuan darah, pengendalian tekanan darah, dan pada kemampuan sistim imunitas untuk membunuh sel-sel tumor dan parasit intraseluler. Tetapi produksi yang berlebihan pada kondisi tertentu dapat menimbulkan keadaan patologis<sup>1,2,7,9,10</sup>.

## BIOSINTESIS

Nitrogen oksida disintesis di dalam sel oleh enzim *nitric oxide synthase* (NOS). Genom manusia dan tikus mengandung 3 gen yang menghasilkan tiga *nitrogen oxide synthase* yang

berbeda yakni (1) *neuronal NOS* atau nNOS ditemukan dalam neuron (2) *inducible NOS* atau iNOS terdapat dalam makrofag (3) *endothelial NOS* atau eNOS atau cNOS ditemukan dalam endotel yakni sel-sel yang terutama terdapat sepanjang lumen pembuluh darah. Kadar enzim nNOS dan eNOS relatif stabil, aktivitasnya tergantung pada kadar kalsium. Sebaliknya kerja iNOS tidak tergantung pada kadar kalsium, tetapi pada adanya rangsangan seperti masuknya parasit ke dalam tubuh, menghasilkan lebih banyak nitrogen oksida dalam waktu yang lebih lama dan berperan penting pada sistem imunitas dan inflamasi. Semua jenis NOS menghasilkan nitrogen oksida dari L-arginin dengan bantuan oksigen molekuler dan NADPH<sup>1,5,11</sup>.



Nitrogen oksida dapat berdifusi bebas melalui membran sel. Nitrogen oksida bersifat reaktif dan berinteraksi dengan berbagai molekul sehingga cepat habis di sekitar lokasi tempat disintesis; nitrogen oksida bekerja mempengaruhi sel-sel di sekitar titik lokasi sintesis<sup>7</sup>. Nitrogen oksida terdapat di dalam udara yang dikeluarkan pernapasan (*exhaled air*), dan jumlahnya meningkat pada saat olah raga. Inhibitor kompetitif NOS telah diidentifikasi yakni derivat arginin seperti N-monometil-L-arginin, dimetilamin arginin, merupakan bahan dan alat yang penting dalam meneliti peran nitrogen oksida dalam sistem biologis<sup>1,11,12</sup>.

## METABOLISME

Afinitas hemoglobin sangat tinggi terhadap nitrogen oksida (sekitar 3000 kali lebih kuat dibanding dengan oksigen), sehingga gas nitrogen oksida dapat diberikan melalui inhalasi, karena akan bergabung dengan hemoglobin sebelum bergabung dengan oksigen. Dalam air dan plasma, nitrogen oksida dioksidasi menjadi nitrit, yang stabil selama beberapa jam<sup>1</sup>; tetapi dalam darah, nitrit cepat berubah menjadi nitrat sehingga konsentrasi nitrit dalam darah rendah sementara nitrat 100 kali lebih tinggi (30  $\mu\text{mol}$  per liter). Sintesis nitrat endogen pada orang yang rendah asupan nitratnya meningkat pada diare dan demam dan dua kali lipat selama latihan fisik. Konsentrasi nitrit dan nitrat meningkat dalam plasma pasien dengan syok septik. Nitrogen oksida juga cepat teroksidasi menjadi oksida nitrogen yang lebih tinggi dan akan menyebabkan nitrosasi molekul-molekul yang mengandung gugus sulfhidril seperti glutation, sistein dan albumin. Di samping itu, nitrogen oksida berinteraksi dengan protein yang mengandung heme termasuk mioglobin, gugus prostetik dari *guanylate cyclase* yang larut, dan enzim-enzim yang mengandung pusat ion besi-sulfur. Jadi, metabolisme nitrogen oksida sangat rumit<sup>1,2</sup>. Dalam sistem biologis nitrogen oksida cepat berubah menjadi nitrit dan nitrat, dan reaksi ini dipicu oleh logam transisi termasuk besi. Hemoglobin menonaktifkan nitrogen oksida dengan mengikatnya membentuk nitrosohaemoglobin, dan dengan mengubahnya menjadi nitrat dan nitrit, akan menghasilkan methaemoglobin<sup>2,13</sup>. Oleh karena itu darah manusia secara normal mengandung methaemoglobin pada konsentrasi tidak melebihi

2%, jika kadarnya meningkat menjadi 20% dapat mengganggu pengangkutan oksigen namun masih dapat ditoleransi. Darah yang mengandung methaemoglobin yang tinggi disebut methaemoglobinemi dengan gejala-gejala sianosis, sesak napas, mual dan muntah, dan syok. Kematian dapat terjadi jika kadar methaemoglobin mencapai 70%<sup>13</sup>.

## Nitrogen Oksida Pada Sistem Kardiovaskular

Sintesis nitrogen oksida di endotelium vaskular berperan sebagai vasodilator yang penting untuk mengatur tekanan darah; nitrogen oksida dilepaskan secara kontinu dari endotelium arterial dan arteriolar. Dalam sistem saraf pusat, nitrogen oksida adalah suatu neurotransmitter yang mendukung berbagai fungsi seperti pembentukan memori. Pada tingkat perifer, jaringan saraf yang semula dikenal sebagai nonadrenergik dan nonkolinerjik, melalui mekanisme yang tergantung pada nitrogen oksida berperan sebagai mediator berbagai bentuk vasodilatasi neurogenik dan meregulasi fungsi saluran pencernaan, pernafasan, alat kelamin<sup>5,6</sup>. Nitrogen oksida juga berperan menghambat agregasi *platelet* dan regulasi kontraksi jantung. Banyak fakta menunjukkan beberapa penyakit berkaitan dengan gangguan pembentukan dan fungsi nitrogen oksida<sup>1</sup>.

Selain itu, nitrogen oksida diproduksi dalam jumlah besar selama reaksi-reaksi imunologis untuk mempertahankan diri. Karena nitrogen oksida memiliki sifat sitotoksik dan dibentuk oleh makrofag yang aktif, nitrogen oksida tampaknya berperan dalam imunitas nonspesifik. Akan tetapi, produksi nitrogen oksida yang berlebihan terlibat dalam patogenesis *septic shock*, sirosis dan inflamasi<sup>1,9,14</sup>.

*Inhibitor* derivat arginin seperti dimetil arginin bersifat vasokonstriksi dan menyebabkan hipertensi. Inhibisi tidak terjadi pada otot polos dan tidak mempengaruhi sistem lain di dinding vaskular; kerja *inhibitor* ini tidak tergantung pada endotelium, dan sifat vasokonstriksinya disebabkan oleh inhibisi mekanisme vasodilator endogen. Fakta ini menggiring pada kesimpulan bahwa vasodilator nitrogen oksida esensial dalam pengendalian aliran dan tekanan darah. Oleh karena itu, konsep lama yang menyatakan bahwa sistem kardiovaskular sebagai satu sistem jaringan yang resisten harus dievaluasi kembali. Tonus vasodilator oleh nitrogen oksida tampaknya dipertahankan selama aktivitas fisik sel-sel endotelium oleh stimuli seperti aliran, denyutan dan tekanan. Nitrogen oksida yang dilepaskan dari neuron nonadrenergik dan nonkolinerjik juga berperan mengendalikan aliran dan tekanan darah<sup>1,11</sup>. Penemuan tonus vasodilator ini menunjukkan keberadaan sistem nitrovasodilator endogen, yang kerjanya menyerupai kerja senyawa seperti nitrogliserin, natrium nitroprusid; senyawa tersebut merupakan vasodilator yang efektif secara klinis, ternyata aktivitasnya adalah melalui perubahannya menghasilkan nitrogen oksida. Reaksi nitrogen oksida dengan ion ferro dalam gugus prostetik heme pada *guanylate cyclase* yang larut dalam sel-sel otot polos vaskular meningkatkan konsentrasi cGMP yang menyebabkan relaksasi vaskular<sup>1,14</sup>. Fungsi ini semuanya dimediasi oleh aktivasi *guanylate cyclase* yang larut (*soluble guanylate cyclase*) yang menyebabkan peningkatan konsentrasi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) pada sel target. Karena adanya tekanan atau aktivasi

reseptor pada endotelium vaskular oleh bradikinin atau asetilkolin, menyebabkan influx kalsium. Konsekuensi peningkatan kalsium intraseluler merangsang eNOS. Nitrogen oksida yang terbentuk dari L-arginin oleh enzim ini berdifusi ke sel-sel otot polos yang terdekat, dan menstimulasi *guanylate cyclase*, yang menyebabkan peningkatan sintesis cGMP dari guanosine triphosphate (GTP)<sup>1</sup>.

Nitrogen oksida juga menghambat agregasi *platelet* melalui suatu mekanisme yang tergantung pada cGMP dan bersinergi dengan prostasiklin, yang akan menghambat agregasi *platelet*. Tidak seperti prostasiklin, nitrogen oksida juga menghambat adhesi *platelet*. Di samping itu *platelet* sendiri menghasilkan nitrogen oksida yang akan bekerja sebagai suatu mekanisme *negative-feedback* untuk menghambat aktivasi *platelet*. Maka, agregasi *platelet in vivo* mungkin dikendalikan oleh nitrogen oksida yang dihasilkan *platelet* dan juga oleh nitrogen oksida dan prostasiklin yang dihasilkan oleh endotelium vaskular. Oleh karena itu, nitrovasodilator dikombinasikan dengan prostasiklin merupakan suatu pengobatan anti-trombotik<sup>1,5</sup>.

Beberapa contoh sediaan farmasi (obat paten) antara lain adalah *Nitromack retard*, *Nitrocine*, *Nitrostat*, *Vascardin*. Obat ini mengandung senyawa organik nitrat yakni nitrogliserin dan sejenisnya yang digunakan pada pengobatan angina pectoris dan penyakit jantung koroner untuk berperan sebagai vasodilator koroner, relaksan otot polos, mencegah agregasi *platelet* dengan cara melepaskan nitrogen oksida sebagai zat aktifnya<sup>5,14,15</sup>. Alpha-tokoferol dan gamma-tokoferol meningkatkan produksi nitrogen oksida dan aktivitas NOS, sementara gamma-tokoferol juga mencegah perubahan nitrogen oksida menjadi NO<sub>2</sub>. Dengan demikian, berarti antioksidan melindungi nitrogen oksida sehingga memperpanjang aktivitasnya yang berdampak positif pada kesehatan kardiovaskular<sup>2,9</sup>.

## IMPLIKASI KLINIS

Relaksasi endotelium lebih nyata pada arteri daripada vena yang berarti bahwa arteri lebih banyak memproduksi nitrogen oksida daripada vena. Gliseril nitrat memberi efek dilatasi pada vena; karena vena mensintesis lebih sedikit nitrogen oksida dibandingkan dengan arteri, vena lebih peka terhadap nitrogen oksida dari luar (gliseril nitrat)<sup>2,5</sup>.

Relaksasi endotelium pada arteri koroner yang telah mengalami penebalan (*atherosclerotic coronary arteries*) berkurang sedangkan pengaruh dan kepekaan terhadap vasokonstriktor meningkat. Pemberian arginin dapat menormalkan gangguan vaskular ini pada individu dengan hiperkolesterolemi. Pemberian arginin akan mencegah hipertensi pada hewan percobaan yang berbakat menderita hiperkolesterolemi dan juga menyebabkan penurunan tekanan sistolik dan diastolik yang cepat jika diberikan pada orang normal dan pasien dengan hipertensi esensial<sup>1</sup>.

Turunan arginin yang termetilasi seperti N-N-dimetilarginin, N-monometilarginin, adalah *inhibitor* NOS yang terdapat dalam plasma dan urin. Senyawa ini terakumulasi dalam plasma pasien yang mengalami gagal ginjal akut. Inhibisi NOS oleh senyawa ini dapat menjelaskan, paling tidak ikut berperan pada, keadaan hipertensi dan gangguan sel darah

putih yang terjadi pada kondisi ini<sup>1,2</sup>.

Inhalasi gas nitrogen oksida pada saluran pernapasan menyebabkan penurunan hipertensi pulmonal. Pemberian nitrogen oksida secara inhalasi (18-36 ppm) selama tujuh hari dapat memperbaiki fungsi paru pasien, yang menunjukkan bahwa inhalasi nitrogen oksida membantu penyembuhan gangguan paru-paru. Perlu dicatat bahwa nitrogen oksida endogen ditemukan dalam udara yang dikeluarkan dari pernapasan (*exhaled air*) dengan konsentrasi 5-20 ppb<sup>1,7</sup>.

## Sistim Saraf Pusat dan Perifer

*Nitric oxide synthase* telah dideteksi dengan jumlah yang beragam di semua daerah di otak manusia. Fakta menunjukkan bahwa nitrogen oksida berperan dalam pembentukan memori. *In vitro*, sesudah rangsangan reseptor spesifik, nitrogen oksida dilepaskan dari postsinap dan bekerja pada presinap satu saraf atau lebih pada berbagai arah. Nitrogen oksida dapat berperan sebagai pembawa balik berita, sehingga sel-sel postsinap dapat mengirim kembali signal ke neuron presinap. Hal ini akan meningkatkan pelepasan glutamat sehingga terjadi peningkatan transmisi sinaptik, suatu fenomena yang dikenal dengan *long term potentiation* (potensiasi jangka panjang), dan diduga terkait dengan pembentukan memori. Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa nitrogen oksida terlibat dalam memori, karena inhibisi sintesis nitrogen oksida *in vivo* ternyata mengganggu proses pembelajaran<sup>1,2,5</sup>.

Nitrogen oksida juga ditemukan dalam sebagian saraf perifer yang mungkin berperan terhadap transmisi sensorik, dan juga menjadi transmitter atau modulator dalam saraf non-adrenergik dan nonkolinergik. Di saluran pencernaan tikus, nitrogen oksida menjadi mediator beberapa bentuk relaksasi, termasuk dilatasi lambung dalam menyesuaikan tekanan dalam lambung. Pada manusia, *inhibitor* NOS menurunkan relaksasi elektrik. Maka, sebagaimana dengan sistim kardiovaskular, tampaknya nitrogen oksida sangat berperan pada fungsi fisiologis organ-organ saluran pencernaan<sup>1,2</sup>.

Jalur L-arginin-nitrogen oksida bertanggung jawab untuk relaksasi bagian rongga dan oleh karena itu berperan pada ereksi penis manusia. Nitrogen oksida terdapat dalam jaringan penis berbagai hewan, juga manusia. Di samping itu, dosis kecil *inhibitor* NOS akan menurunkan ereksi penis tikus yang dipicu secara elektrik. Jadi, nitrogen oksida diduga merupakan mediator terakhir pada ereksi penis. Selama hubungan seks, ereksi penis dimediasi oleh pelepasan nitrogen oksida dari ujung saraf yang dekat ke pembuluh darah penis. Relaksasi pembuluh darah ini menyebabkan darah menumpuk dalam penis yang menyebabkan ereksi terjadi<sup>1,5</sup>. Menginhibisi sintesis nitrogen oksida pada tikus memicu aktivitas berlebihan kandung kemih dan mengurangi kapasitasnya.

Ada sistim saraf yang tersebar luas dalam tubuh yang menggunakan nitrogen oksida sebagai neurotransmitter. Saraf-saraf ini terbukti penting sebagaimana halnya dengan saraf adrenergik dan kolinergik, dan tidak berfungsi sistim ini dapat menyebabkan berbagai gangguan termasuk impotensi<sup>1</sup>. Cara kerja obat sildenafil sitrat (*Viagra*®) adalah dengan menghambat penguraian nitrogen oksida sehingga efek fisiologis nitrogen oksida meningkat dan lebih lama bertahan<sup>5</sup>.

Juga diyakini bahwa nitrogen oksida bekerja dalam sistim reproduksi bukan hanya pada proses ereksi. Pada saat terjadi kontak antara sperma dan telur, pelepasan nitrogen oksida oleh sperma mengaktifkan sel telur untuk melangsungkan meiosis dan langkah lain dari proses pembuahan. Akrosom pada bagian kepala sperma mengaktifkan nitrogen oksida sintase pada saat memasuki sel telur. Pelepasan nitrogen oksida dalam sel telur sangat penting untuk memicu tahap berikutnya dalam proses menghalangi masuknya sperma lain dan mengatur pronuklei untuk pembelahan. Pelepasan nitrogen oksida di sekitar glomerulus ginjal meningkatkan aliran darah yang melaluinya sehingga laju penyaringan dan pembentukan urin akan meningkat<sup>1,5</sup>.

### Nitrogen Oksida dalam Imunitas dan Inflamasi

Satu abad yang lalu diyakini bahwa resistensi terhadap kanker disebabkan adanya imunitas nonspesifik. Fenomena ini dikaitkan dengan aktivitas makrofag. Data saat ini mengindikasikan bahwa imunitas nonspesifik ini berkaitan dengan induksi NOS. Jika hal ini benar, imunitas nonspesifik karena nitrogen oksida adalah suatu fenomena umum yang meliputi bukan hanya sistim retikuloendotel tetapi juga sel-sel nonretikuloendotel seperti hepatosit, otot polos vaskular, dan endotelium vaskular yang di dalamnya mengandung NOS. Dalam organ paru-paru dan hati, sistim imunitas nonspesifik karena nitrogen oksida ini tampaknya sangat penting, karena kedua organ ini berada pada posisi yang sangat strategis dalam sistim sirkulasi sebagai filter pertahanan tubuh. Nitrogen oksida juga terlibat dalam imunitas spesifik, tetapi mekanismenya belum diketahui dengan tuntas<sup>1,2</sup>.

Nitrogen oksida berperan secara parsial dalam inflamasi akut dan kronis. Pengobatan dengan *inhibitor* NOS mengurangi tingkat inflamasi akut pada tikus, sedangkan arginin bekerja sebaliknya. Konsentrasi nitrit dalam plasma dan cairan sinovial meningkat pada pasien artritis rematoid dan penyakit sendi degeneratif<sup>4</sup>. Sumber nitrogen oksida dalam proses inflamasi belum jelas, tetapi mungkin berasal dari pembuluh darah, neutrofil dan makrofag. Nitrogen oksida diduga dapat merusak jaringan, karena bersifat sitostatik atau sitotoksik tidak hanya terhadap mikroba tetapi juga terhadap sel-sel penghasil nitrogen oksida dan terhadap sel tetangganya. Kerusakan jaringan dan sel dapat terjadi karena terbentuknya peroksinitrit (ONOO<sup>•</sup>) hasil reaksi antara nitrogen oksida dengan superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) yang terbentuk pada keadaan inflamasi. Di samping itu, ONOO<sup>•</sup> juga dapat terurai menjadi zat toksik seperti nitrogen dioksida<sup>15,18,19</sup>. Tetapi nitrogen oksida berperan ganda yakni di satu pihak bersifat sitotoksik dan juga sebagai vasodilator sehingga akan bersifat protektif. Dengan demikian nitrogen oksida tampaknya bersifat multifungsi dalam reaksi inflamasi, mulai dari vasodilator dan pembentukan edema, modulasi ujung saraf sensoris dan aktivitas leukosit, sampai ke toksisitas jaringan<sup>1,7,19</sup>.

Aktivasi makrofag oleh lipopolisakarida dan gamma interferon, baik secara tersendiri atau bersamaan, menimbulkan induksi NOS yang tidak tergantung pada kalsium (*calcium independent nitric oxide synthase*). Induksi yang demikian menyebabkan produksi berkesinambungan nitrogen oksida, yang berdifusi ke sel target seperti sel-sel tumor, bakteri, fungi

dan cacing. Di sini, nitrogen oksida bergabung dengan inti pusat besi dan sulfur dalam enzim kunci dari siklus pernapasan dan jalur sintesis DNA. Enzim-enzim tersebut antara lain adalah *aconite hydratase*, *NADH dehydrogenase*, *succinate-NADH dehydrogenase*, dan *ribonucleoside diphosphate reductase*<sup>1,17</sup>.

### Nitrogen Oksida pada Keadaan Patologis

Produksi iNOS dalam dinding pembuluh dapat diinduksi oleh sitokin dan oleh endotoksin lipopolisakarida yang bekerja melalui pelepasan sitokin. Induksi ini terjadi baik dalam sel-sel endotelium dan otot polos. *In vitro*, terjadi relaksasi yang resisten terhadap vasokonstriktor tetapi dapat dicegah dengan glukokortikoid dan *inhibitor* NOS. Pada syok endotoksin pada hewan peningkatan produksi nitrogen oksida berhubungan langsung dengan tingkat hipotensi. Nitrogen oksida yang dilepaskan oleh enzim iNOS ini menyebabkan vasodilatasi dan bersifat resisten terhadap vasokonstriktor seperti pada sepsis syok, dan pada hipotensi karena terapi sitokin pada pasien kanker<sup>1,2,5</sup>.

*Inhibitor* NOS dapat mencegah hipotensi pada hewan yang diinduksi dengan lipopolisakarida dan pada hewan dengan syok hemoragik dan anafilaktik. Pada pasien syok sepsis, dosis rendah monometil arginin pada terapi standar, memulihkan hipotensi. Percobaan hewan menunjukkan bahwa tingkat inhibisi terhadap sintesis nitrogen oksida menjadi sangat penting untuk menentukan hasil yang akan dicapai, karena dosis tinggi akan menjurus ke vasokonstriksi kuat, yang dapat menyebabkan kerusakan organ, dan kematian. Efek ini terjadi pada kondisi tertentu seperti syok sepsis, karena pada kondisi ini hipotensi terjadi bersamaan dengan peningkatan konsentrasi vasokonstriktor sirkulasi. Salah satu cara untuk mengatasi hal ini adalah menghambat total pembentukan nitrogen oksida endogen dan diikuti dengan pemberian nitrovasodilator untuk mengatasi hipertensi dan mempertahankan homeostasis vaskular. Perlakuan demikian juga akan menghalangi agregasi *platelet* yang mungkin terjadi selama inhibisi sintesis nitrogen oksida<sup>1,2</sup>.

Endotoksin juga menginduksi NOS dalam otot polos vena, dan dalam miokardium dan endokardium, peningkatan sintesis nitrogen oksida oleh enzim ini dapat menimbulkan disfungsi jantung jika terjadi endotoksinemia. Lagi pula, disfungsi jantung akibat dilatasi juga karena induksi enzim ini. Maka, dalam jantung sebagaimana dalam sistim vaskular, nitrogen oksida mempunyai peran fisiologis jika diproduksi oleh enzim eNOS yang biasanya terdapat dalam miokardium; dan dapat menjadi patologis, menyebabkan dilatasi dan kerusakan jaringan jika diproduksi dalam jumlah banyak dalam jangka lama oleh enzim iNOS. Konsentrasi nitrat dan nitrit serum, metabolit oksidasi nitrogen oksida, menjadi relevan pada pasien dengan sirosis, terutama dengan sindrom hepatorenal, dan konsentrasi ini berkorelasi dengan tingkat endotoksinemia<sup>1,2,5</sup>.

### KESIMPULAN

Nitrogen oksida adalah mediator penting pada proses homeostasis dan mekanisme pertahanan. Penyimpangan pembentukan dan aktivitasnya bersifat patologis. Produksi nitrogen

oksida yang berlebihan pada keadaan infeksi serius seperti syok septik menyebabkan dilatasi vaskuler yang kuat dan diikuti dengan hipotensi yang fatal. Bagaimana perubahan konsentrasi L-arginin mempengaruhi inisiasi, perkembangan, dan resolusi dari sebagian kondisi patologis ini belum diketahui. Sejauh ini, tampaknya peningkatan asupan arginin mempengaruhi reaktivitas vaskular dan menurunkan ketebalan intima pada aterosklerosis dan juga dapat mengurangi tekanan darah dan pertumbuhan berlebihan dari sel-sel otot polos pada hipertensi. Efek fisiologis dapat dimodifikasi dengan cara meningkatkan konsentrasi aktif nitrogen oksida endogen seperti memperpanjang waktu paruh atau lamanya aktivitas. Senyawa nitrat organik yang dapat menghasilkan nitrogen oksida dapat digunakan untuk tujuan terapi jika produksi nitrogen oksida terganggu. Inhalasi nitrogen oksida telah terbukti bermanfaat pada pengobatan hipertensi pulmoner dan gangguan pernafasan pada bayi dan orang dewasa.

*Inhibitor* nitrogen oksida synthase yakni derivat arginin seperti monometil arginin, dimetil arginin sangat bermanfaat sebagai alat untuk meneliti fungsi fisiologis nitrogen oksida. Inhibisi selektif produksi nitrogen oksida membuka kemungkinan untuk tujuan terapi. Kadar produk sampingan produksi nitrogen oksida dari arginin seperti nitrit, nitrat, L-sitrullin dalam sistim biologis dapat menjadi alat untuk memantau kondisi patologis dan perkembangan terapi yang dilakukan.

#### KEPUSTAKAAN

1. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med.* 1993; 329: 2002-12.
2. Valiance P, Collier J. Biology and Clinical Relevance of Nitric Oxide. *BMJ* 1994; 309 (August): 453-7.
3. Kiely G. Environmental Engineering. Mc Graw-Hill. New York. 1998: 341-4.
4. Silberberg MS. Chemistry: The Molecular Nature of Matter and Change. 2<sup>nd</sup>ed. Sydney: Mc Graw Hill. 2000: 575- 576.
5. Nitric Oxide (NO). <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/Biology/Pages/N/NO.html> (diakses October 2003).
6. Cassens RG. Use of Sodium Nitrite in Cured Meats Today. *Food Technol.* 1995(July): 72 - 80.
7. Lazarus SC. Just say NO: Nitric oxide and its role in allergic disease. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 56<sup>th</sup> Annual Meeting: Day 2.* March 5, 2000
8. Silalahi J. Free radicals and antioxidant vitamins in degenerative diseases. *Maj. Kedokt. Indon.* 2001; 51:1(1): 16-21.
9. Papas AM. Beyond alpha-tocoferol: The role of the other tocoferols and tocotrienols. In: Meskin MS, Bidlack WR, Davies AJ., Omaye ST (eds). *Phytochemicals in Nutrition and Health.* CRC. London. 2002: 61-77.
10. Sumanont Y, Murakami Y, Tohda M., Vajragupta O, Matsumoto K, Watanabe H. Evaluation of the Nitric Oxide Radical Scavenging Activity of Manganese Complexes of Curcumin and Its Derivative. *Biol. Pharm. Bull.* 2004; 27(2): 170-173.
11. Ruschitzka FT, Wenger RH, Stallmach T, Gassmann M. et al. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 92 (21): 11609-11613.
12. Adachi H, Nguyen PH, Belardinelli R, Jung T, Wasserman K. Nitric Oxide Production during Exercise in Chronic Heart Failure. *Am. Heart J.* 1997;134(2): 196-203.
13. Finan A, Keenan P, Donovan F, Mayne P. Methemoglobinemia associated with sodium nitrite and nitrate in three siblings. *BMJ* 1998; 317(24 Oct): 1138 - 9.
14. Breckenridge A. Recent Advances: Clinical pharmacology and therapeutics. *BMJ* 1995;310: 377- 80.
15. Informasi Spesialite Obat (ISO) Indonesia. ISFI. Jakarta, 2002.
16. Woodley M, Whelan A. Pedoman Pengobatan. Yogyakarta:Yayasan Essentia Medica.. 1995: 131-135.
17. Shen JG, Zhao JL, Li MF, Wan Q, Xin WJ. Inhibitory effects of Ginkgo Biloba Extract (EGb 761) on Oxygen free radicals, Nitric oxide, Myocardial Injury in Isolated Ischemic-Reperfused Hearts. In: Packer L, Traber MG, Xin W. (eds). *Proc. Internat. Symposium on Natural Antioxidants.* June 20-24. 1995. Peking, China. AOAC Press. 1996: 453-65.
18. Zhang Z, Frears ER, Blake RD, Winyard PG. Inactivation of alpha-Proteinase Inhibitor by Simultaneous Generation of Nitric oxide and Superoxide. In: Packer L, Traber MG, Xin W. (eds). *Proc. Internat. Symposium on Natural Antioxidants.* June 20-24. 1995. Peking, China. AOAC Press. 1996: 359-66.
19. Kikugawa K, Hiramoto K, Ohkawa T. Effects of Oxygen on the Reactivity of Nitrogen Oxide Species Including Peroxynitrite. *Biol. Pharm. Bull.* 2004; 27(1):17-23.
20. Friel JP. Kamus Kedokteran Dorland Edisi 26. Diterjemahkan oleh Tim Penerjemah EGC. Jakarta. 1996
21. Wardlaw GM, Kessel MW. Perspective in Nutrition. 5<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. 2002: 249.

