

Sympathetic Nerve Hyperactivity and Nitric Oxide Levels on Blood Pressure Dynamics among Pregnant Women

Hiperaktivitas Saraf Simpatis Dan Kadar Nitrat Okside Pada Ibu Hamil Terhadap Dinamika Tekanan Darah

Meli Doloksaribu¹

¹Institut Kesehatan Sumatera Utara, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 17 December 2021

Revised: 31 March 2022

Accepted: 10 April 2022

KEYWORD

Sympathetic Nerve Hyperactivity; Nitric Oxide Level; Normotensive pregnant women

Hiperaktivitas Saraf Simpatis; Kadar Nitrat Okside; Ibu Hamil Normotensi

CORRESPONDING AUTHOR

Meli Doloksaribu

Jl. Jamin Ginting Kel. Lau Cih Kec. Medan Tuntungan

melidoloksaribu88@gmail.com

DOI

<https://doi.org/10.36456/embrio.v14i1.4719>

A B S T R A C T

Hypertension is a complication that most often occurs in pregnancy (5-10% of pregnancies). About 30% of hypertension is caused by chronic hypertension and 70% is caused by gestational pre-eclampsia hypertension. Blood pressure is a hemodynamic parameter that is simple and easy to measure. Blood pressure describes a person's hemodynamic situation. Studies show that the sympathetic nervous system plays an important role in the pathogenesis of hypertension, namely an increase in the activity of the sympathetic nervous system. The autonomic nervous system causes vasoconstriction and arterial dilatation to maintain blood pressure. The study aimed to determine the levels of nitric oxide and sympathetic nerve hyperactivity. This study used a prospective cohort study design. To assess the hyperactivity of the sympathetic nerves, a Cold Pressor Test was performed and the levels of Nitric Oxide were examined for blood serum samples using the Elisa Kit. Where the measurement is carried out once, namely during the second trimester of pregnancy, while the blood pressure of pregnant women is measured once a week and followed up to 24 weeks of gestation. The number of samples was 40 pregnant women who were selected by consecutive sampling. Data collection was carried out according to data collection procedures. The data obtained in a prospective cohort were used statistical analysis of the Mann Whitney test to see the relationship or correlation between Sympathetic Nerve Hyperactivity and Nitric Oxide Levels and Blood Pressure Dynamics. The results showed that the mother was hyperreactor (12.44 ± 5.811) and mother was normoreactor (10.46 ± 3.215). Bivariate analysis showed that there was no significant difference between sympathetic nerve hyperactivity and nitric oxide levels ($p=0.172$). It was concluded that sympathetic nerve activity did not have a significant relationship with the increase in nitric oxide levels.

Hipertensi adalah komplikasi pada kehamilan yang paling sering terjadi (5-10% kehamilan). Sekitar 30% hipertensi diakibatkan oleh hipertensi kronis dan 70% disebabkan oleh pre eklampsia-hipertensi gestasional. Tekanan darah merupakan salah satu parameter hemodinamik yang sederhana dan mudah dilakukan pengukurannya. Tekanan darah menggambarkan situasi hemodinamik seseorang. Studi menunjukkan bahwa sistem saraf simpatis memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit hipertensi, yaitu terjadinya peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. Sistem saraf otonom menyebabkan vasokonstriksi dan dilatasi arteriol dalam mempertahankan tekanan darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar nitrat okside dan hiperaktivitas saraf simpatis. Penelitian ini menggunakan desain penelitian kohort prospektif. Untuk menilai Hiperaktivitas saraf simpatis dilakukan pemeriksaan Cold Pressor Test dan kadar Nitrat Okside dilakukan pemeriksaan sampel serum darah dengan menggunakan Elisa Kit. Dimana pengukuran dilakukan sebanyak 1 kali, yaitu pada saat trimester II

kehamilan, sedangkan tekanan darah ibu hamil diukur sebanyak 1 kali dalam seminggu dan diikuti sampai usia kehamilan 24 minggu. Jumlah sampel sebanyak 40 ibu hamil yang dipilih secara consecutive sampling. Pengambilan data dilakukan sesuai prosedur pengumpulan data. Data yang didapatkan secara kohort prospektif digunakan analisis statistik uji mann Whitney untuk melihat hubungan atau korelasi antara Hiperaktivitas Saraf Simpatis dan Kadar Nitrat Okside dan Dinamika Tekanan Darah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu hiperreaktor ($12,44 \pm 5,811$) dan ibu normoreaktor ($10,46 \pm 3,215$). Analisis bivariat menunjukkan bahwa hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar nitrat okside tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p=0,172$). Disimpulkan bahwa aktivitas saraf simpatis tidak memiliki hubungan bermakna terhadap peningkatan kadar nitrat okside.

Pendahuluan

Hipertensi menjadi komplikasi pada kehamilan yang paling sering terjadi (5-10% kehamilan). Sekitar 30% kasus hipertensi disebabkan oleh hipertensi kronis dan 70% lainnya karena preeklampsia-hipertensi gertasional. Komplikasi pada kehamilan akibat hipertensi antara lain: gangguan pada ginjal, gangguan kardiovaskular, sindrom HELLP (*hemolysis elevated liver enzymes, low platelet count*), kekurangan cairan plasma akibat gangguan pembuluh darah, gangguan hematologis, gangguan pernafasan, gangguan hati, serta gangguan pertumbuhan janin terhambat, prematuritas hingga kematian dalam rahim. Kejadian preeklampsia dan eklampsia yang dapat menyebabkan kematian pada ibu maupun janin dapat diawali dari hipertensi pada kehamilan yang berlanjut (Sirait, 2017).

Angka Kematian Ibu (AKI) di dunia menurut WHO (2015) sebanyak 303.000 jiwa, di ASEAN sebesar 235 per 100.000 kelahiran hidup. Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia menurut data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) mengalami peningkatan dari 228 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2002-2007 menjadi 359 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2007-2012. Penurunan Angka Kematian Ibu (AKI) terjadi tahun 2012-2015 menjadi 305 per 100.000 kelahiran hidup dan pada tahun 2019 jumlah kematian ibu di Indonesia sebanyak 4.221 kasus (Kemenkes RI, 2019).

Jumlah kematian ibu pada tahun 2018 Menurut Data Profil Kesehatan Provinsi D.I Yogyakarta tahun 2019 sebanyak 36 kasus dari 43.005 kelahiran hidup dan sebanyak 36 kasus dari 42.452 kelahiran hidup pada tahun 2019 (Kemenkes, 2016). Angka kematian ibu pada tahun 2019 dari Data Profil 2 Kesehatan Kabupaten Sleman tahun 2020 sebesar 59,43 per 100.000 kelahiran hidup atau sebanyak 8 kasus dari 13.462 kelahiran hidup. Terdapat kenaikan data dibandingkan tahun 2018 sebesar 50,44 per 100.000 kelahiran hidup atau sebanyak 7 kasus dari 13.879 kelahiran hidup (Kemenkes, 2014). Sebanyak 55 kasus (39,85%) kematian ibu disebabkan oleh hipertensi. Secara berurutan penyebab utama kematian ibu di kota Makassar adalah pendarahan 42,4%, hipertensi 33,3% dan infeksi 18% (Kemenkes, 2015. Sembiring *et al.*, 2018. Syukri *et al.*, 2014.).

Normalnya volume darah ibu pada awal kehamilan akan mengalami peningkatan, sementara itu pembuluh darah sistemik mengalami resistensi dan tekanan darah sistemik keduanya mengalami penurunan. Hal tersebut akan berubah secara signifikan pada ibu dengan preeklampsia, dan proteinuria sindrom kehamilan spesifik, atau disfungsi organ yang berkembang setelah 20 minggu kehamilan (Motta-mejia *et al.*, 2017).

Peran penting sistem saraf simpatis dalam pathogenesis penyakit hipertensi ditunjukkan pada sebuah studi bahwa terjadinya hipertensi karena peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. *Cold Pressor Test* (CPT) dapat digunakan untuk menguji aktivitas saraf simpatis. Pengujian menggunakan CPT dilakukan dengan pengukuran respon tekanan darah terhadap stimulus dingin yang diberikan selama percobaan. Prediksi risiko penyakit hipertensi di masa depan dapat dilihat dari respon hiperreaksi selama CPT (Rajashekar *et al.*, 2013. DeQuattro *et al.*, 2012).

Vasokonstriksi dan dilatasi arteriol dapat disebabkan oleh sistem saraf otonom. Sistem saraf otonom mempunyai peran yang penting dalam mempertahankan tekanan darah. Hipertensi dapat terjadi karena interaksi antara sistem saraf otonom dan sistem renin- angiotensin bersama-sama dengan faktor lain termasuk natrium, volume sirkulasi, dan beberapa hormon (Gray *et al.*, 2015).

Nitrat Okside (NO) yaitu gas inorganik yang memiliki peran sebagai bagian kontrol aliran darah otak, modulasi dari aktivitas saraf, trombogenesis. Nitrat Okside dengan bantuan enzim Nitric Oxide Synthase (NOS) diproduksi pada sel endotel, neuron, glia dan makrofag. Nitrat Okside memiliki peranan dalam mengatur tekanan darah ibu, dimana NO disintesis dari asam amino esensial L-arginine dalam pembuluh darah sel-sel endotel dan menengahi relaksasi otot polos dengan meningkatkan siklus Guanosin Monofosfat (GMP) (Castillo, 2016)

Metode

Penelitian ini dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Antang Perumnas dan Puskesmas Jumpandang Baru Makassar, Sulawesi Selatan. Jenis penelitian yang digunakan adalah analitik kuantitatif dengan desain kohort prospektif. Populasi adalah seluruh ibu hamil trimester II yang ada di wilayah kerja Puskesmas Antang Perumnas dan Puskesmas Jumpandang Baru Makassar, Sulawesi Selatan.

Penelitian dilakukan setelah mendapat rekomendasi persetujuan ETIK yang dilakukan oleh Komite ETIK Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran RSPTN Universitas Hasanuddin dengan Nomor: 90/ UN 4.6.4.5.31/ PP36/ 2019 pada tanggal: 7 Februari 2019.

Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 40 orang. Dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok ibu hamil yang hiperreaktor sebanyak 20 orang dan kelompok lainnya adalah ibu hamil yang normoreaktor yaitu sebanyak 20 orang. Metode dipilih secara *consecutive sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu ibu primigravida, trimester II, usia ibu 20-30 tahun, tidak hipertensi, dan bersedia untuk mengikuti penelitian ini dengan menandatangani informed consent yang telah disediakan.

Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan stimulasi *Cold Pressor Test* (CPT) selama 3 menit di mana prosedur pelaksanaan dilakukan dengan cara mengukur tekanan darah sebelum dilakukan CPT sebanyak 3 kali dengan interval 10 menit kemudian dilakukan kompres dingin pada dahi dengan menggunakan *ice bag* dengan suhu 0-3°C selama 3 menit dan selama stimulasi CPT dilakukan pengukuran tekanan darah setiap 1 menit sampai 3 menit berakhir, dan dilakukan perbandingan tekanan darah basal dan tekanan darah tertinggi untuk menentukan tingkat reaktivitas

vascular, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah oleh petugas laboratorium sebanyak 3cc untuk melihat kadar Nitrat Okside. Di mana hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar Nitrat Okside diukur sebanyak 1 kali, yaitu pada saat trimester II kehamilan, sedangkan tekanan darah ibu hamil diukur sebanyak 1 kali dalam seminggu dan diikuti sampai usia kehamilan 24 minggu.

Analisis data untuk mengetahui kadar nitrat okside dan aktivitas saraf simpatis dilakukan dengan uji *Mann Whitney*.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

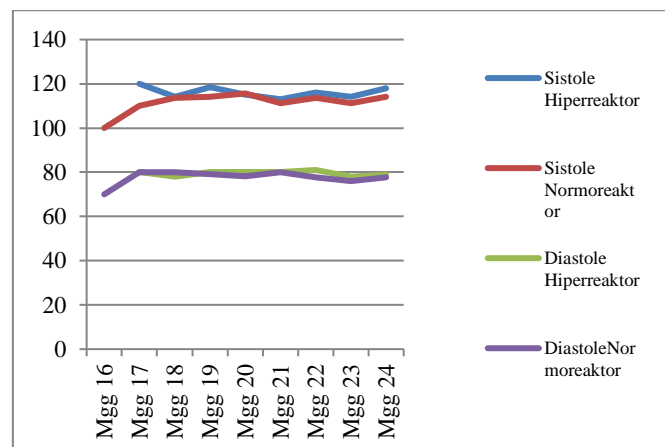
Tabel dibawah dapat dilihat distribusi sampel berdasarkan Kadar Nitrat Okside dan Aktivitas Saraf Simpatis. Pada Gambar dibawah merupakan grafik perubahan tekanan darah berdasarkan Aktivitas Saraf Simpatis.

Tabel 1. Hiperaktivitas Saraf Simpatis dan Kadar Nitrat Okside

Hasil Lab	Aktivitas Saraf Simpatis		P Value
	Normoreaktor	Hiperreaktor	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Kadar NO	10,46 \pm 3,215	12,44 \pm 5,811	0,172

Uji Mann Whitney: pemeriksaan kadar nitrat okside dari sampel serum darah menggunakan Elisa dengan satuan hasil ng/ml

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata kadar nitrat okside pada ibu hamil normoreaktor (10,46 ng/ml) tidak berbeda jauh dengan rerata kadar nitrat okside hiperreaktor (12,44 ng/ml) dimana selisih rerata kedua kelompok tersebut sebesar 2,2 ng/ml. Selanjutnya dilakukan analisis Uji Mann Whitney, diperoleh nilai $p=0,172$ ($p>0,05$) dan secara statistik diketahui tidak terdapat perbedaan kadar nitrat oksiden yang cukup signifikan antara ibu hamil normoreaktor dan ibu hamil hiperreaktor.



Gambar 1. Perubahan tekanan darah berdasarkan Aktivitas Saraf Simpatis

Pada grafik di atas dapat dilihat bahwa Ibu hamil normoreaktor tekanan darah diastole setiap minggunya berada antara 110 sampai 120 mmHg dan diastole 70mmHg. Ibu hamil hiperreaktor tekanan darah sistole setiap minggunya antara 100 sampai 120 mmHg dan diastole 70 sampai 80 mmHg. Hasil tersebut memperlihatkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada tekanan darah setiap minggunya antara kelompok ibu hamil hiperreaktor dengan kelompok ibu hamil normoreaktor.

Pembahasan

Dalam penelitian ini terlihat bahwa secara statistik ditemukan tidak adanya perbedaan yang signifikan antara hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar nitrat oksida pada ibu hamil ($P=0,172$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hodzic *et al.*, (2017) menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada ibu hamil normotensi, ibu hamil preeklampsia dan ibu yang tidak hamil. Hipertensi sering dikaitkan dengan invasi trofoblas yang menghasilkan *remodeling* arteri spiral, perfusi plasenta rendah, iskemia plasenta, stres oksidatif, dan faktor-faktor lain yang berasal dari plasenta. Hal ini memainkan peranan penting dalam indikasi disfungsi endotel, yang dianggap menyebabkan preeklamsi, hipertensi dan proteinurin.

Hipertensi juga bisa disebabkan oleh defisiensi hipotensif dari keseimbangan homeostatis. Nitrat Oksida adalah vasodilator kuat, yang memainkan peran penting pada antihipertensi dalam homeostatis tekanan darah. Pada peningkatan tekanan darah, Nitrat Oksida Synthesis (NOS) mengurangi endotelial Nitrat Oksida Synthesis (eNOS) pada tingkat yang lebih rendah sehingga dapat menghasilkan tekanan darah tinggi (Breno *et al.*, 2016).

Beberapa pendapat juga mengatakan bahwa tekanan darah tinggi dapat disebabkan oleh peningkatan NOS serta peningkatan kadar increased Nitrat Oksida Synthesis (iNOS), inducible Nitrat Oksida Synthesis (iNOS) dan endotelial Nitrat Oksida Synthesis (eNOS) dan beberapa kasus memprediksi fungsi dari NOS. Sehingga fungsi NO dapat dikurangi dengan radikal bebas lain. Dan (NADPH) adalah penyebab utama stres oksidatif pada dinding pembuluh darah. Reseptor angiotensin bertanggung jawab terhadap aktivasi NADPH dalam hipertensi. Oleh sebab itu NO berkontribusi pada homeostatis pada tekanan darah. Meningkatnya stres oksidatif pada hipertensi dapat mengurangi konsentrasi superoksida yang dapat menurunkan tekanan darah (Adriana *et al.*, 2013. Shruti *et al.*, 2018. Torill, 2015. Youlin, 2014).

Sistem saraf simpatis memiliki peran penting dalam mempertahankan ketegangan vaskuler, hiperaktivitas menjadi alasan untuk tekanan darah tinggi pada hipertensi. Sistem saraf simpatis memiliki fungsi di beberapa bagian organ tubuh, salah satunya yaitu konstriksi pembuluh darah perifer, pengaturan impuls simpatis dan parasimpatis pada pembuluh darah, dilatasi arteri menuju jantung dan otot-otot volunter yang membawa lebih banyak darah ke jantung, kontraksi jantung yang kuat dan cepat (Manembu *et al.*, 2015) Torill B, 2015).

Pengujian aktivitas saraf simpatis dilakukan menggunakan *Cold Pressor Test* (CPT). Di mana diketahui bahwa fungsi endotel pembuluh darah dipengaruhi *Cold Pressor Test* melalui Nitrat Oksida (NO) sehingga diameter pembuluh darah berubah. CPT menghambat L-arginine sehingga kadar NO dalam darah menjadi turun. Peningkatan tekanan darah menjadi cepat terjadi karena kontraksi dinding pembuluh darah akibat sintesis NO (Kawano *et al.*, 2017). Perbedaan jalur genetik memiliki pengaruh terhadap tekanan darah sebelum dan setelah CPT. Hal ini membuktikan bahwa terdapat gen yang berbeda dan bekerja terpisah satu sama lain dalam regulasi tekanan darah sebelum dan setelah CPT (Luft, 2011; Sakar *et al.*, 2015).

Beberapa faktor yang memiliki pengaruh terhadap sistem kardiovaskuler yaitu tahanan perifer, curah jantung, dan tekanan darah. Tujuan dari regulasi kardiovaskuler guna mengatur perubahan aliran darah tepat waktu, tetap berada di areanya dan tidak menyebabkan perubahan tekanan serta aliran darah yang tajam pada organ vital. Mekanisme autoregulasi lokal, saraf dan hormonal adalah mekanisme yang mempengaruhi regulasi kardiovaskuler (Martin, 2011).

Faktor penentu dalam peredaran darah yaitu: jumlah darah, aktivitas pompa jantung, dan tahanan perifer. Selain itu tahanan perifer dipengaruhi oleh viskositas darah, tahanan pembuluh darah, serta kecepatan aliran darah, penyempitan pembuluh darah, dan keutuhan jaringan. (Saptono, 2013).

Simpulan

Dapat disimpulkan bahwa hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar nitrat oksida tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap dinamika tekanan darah antara hiperaktivitas saraf simpatis dan kadar nitrat oksida. Di mana kadar nitrat oksida diatur oleh perubahan isoform Nitrat Oksida Synthesis (NOS), yaitu NOS neuronal (nNOS), inducible Nitrat Oksida Synthesis (iNOS) dan endotel Nitrat Oksida (eNOS). Nitrat Oksida merupakan vasodilatasi endogen yang kuat dalam penghambatan agregasi trombosit pada endothelium.

Diharapkan untuk peneliti selanjutnya dapat melakukan pemeriksaan lanjut dapat mengembangkan penelitian ini dengan melakukan Cold Pressor Test dan pemeriksaan Kadar Nitrat Oksida sejak awal kehamilan trimester I, trimester II sampai trimester III secara kohort untuk melihat kejadian hipertensi pada kehamilan, serta melihat faktor lain yang dapat menyebabkan terjadinya hipertensi.

Daftar Pustaka

- Adriana M.L, *et al.*, (2013). L-arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia. *Hypertension Research advance online publication*, 11 April 2013. Doi: 10.1038/hr.2013.34.
- Breno J.A, *et al.*, (2016). Serum nitrate and NO levels in preeclampsia are higher than in normal pregnancy. *Hypertension Pregnancy*. Doi:10.3109/10641955.2016.1139718.
- Castillo J., Rama R., & Davalos A. (2016). Nitric Oxide-Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* *AHA*:31:852-857.
- Departemen Kemenkes R.I (2016). Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2015-2019. Kepmenkes No.02.02/MENKES/52/2015.7.
- DeQuattro et al., (2012). Blood pressure reactivity and sympathetic hyperactivity. *American Journal of Hypertension*:4.6245-6285.
- Gray H.H., Dawkins K.D., Morgan J.M., & Simpson I.A. (2015). *Lecture Notes: Kardiologi*(4rd ed). Jakarta: Penerbit Erlangga.:57-62.
- Hodzic J, *et al.*, (2017). Nitric Oxide Biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia. *Medicinski Glasnik*: Vol.14 No.2 August 2017. Doi:10.17392/915-17.
- Kawano H., Michiya T., Yamamoto K., Sanada K., Gando Y., Tabata I., et al. (2017). Resistance Training in Men is Associated with Increase Arterial Stiffness and Blood Pressure but Does Not Adversely Affect Endothelial Pressor Test *93*(2): 296-30.
- Kemenkes RI (2014) Hipertensi, Indofatin. doi: 10.1177/109019817400200403.

- Kemendes RI (2016) 'Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2015-2019', Kepmenkes No.02.02/MENKES/52/2015, 7 April. doi:351.077 Ind r.
- Kemendes RI (2015). Profil Kesehatan Indonesia. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Luft FC. 2011. Twins in Cardiovascular Genetics Research. *Hypertension* 37(2): 350-6
- Manembu, Mercy, Rumampuk, Jimmy Danes, Vennetia R. (2015). Pengaruh Posisi Duduk Dan Berdiri Terhadap Tekanan Darah Sistolik Dan Diastolik Pada Pegawai Negeri Sipil kabupaten Minahasa Utara
- Martin A.M, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction by Uterine Artery Doppler at 11-14 weeks of Gestation. *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* 2011; 18: 583-586.
- Motta-mejia, C.*et al.* (2017) 'Placental Vesicles Carry Active Endothelial Nitric Oxide Synthase and Their Activity is Reduced in Preeclampsia'. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.09321.
- Rajashekar RK., Niveditha Y., Ghost S. 2013. Blood Pressure Response to Cold Pressor Test in Sibling of Hypertensives. *Indian J Physiol Pharmacol* 47(4):453-8
- Sakar, et al., (2015)' Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension' doi: 10.3109/14767058.2014.971748.
- Saptono, I., Rea, H., dan Probo, W. (2013). Jalan Terjal Menurunkan Angka Kematian Ibu. Internasional NGO Forum on Indonesian Development (INFID) : Jakarta.
- Sembiring R.L, *et al.*, (2018). Pregnancy Induced Hypertension Accompanied With Anemia Potential Stunting of Newborns.10(6).pp.164-172. Doi:10.5539/gjhs.v10n6p164.
- Shruti S, *et al.*, (2017). Altered carnitine homeostasis is associated with decreased mitochondrial function and altered nitric oxide signaling in lambs with pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294: L46-L56, 2008. First published November 16, 2007; doi:10.1152/ajplung.00247.2007.
- Sirait A.M. (2017). Prevalensi Hipertensi Pada Kehamilan di Indonesia Dan Berbagai Faktor Yang Berhubungan (Riset Kesehatan Dasar 2007). pp. 103-109.
- Syukri M, *et al.*, (2014). The Comparison Cold Pressor Test On Student With And Without history Of Genetic Hypertension. Vol. V No.2. ISSN: 2087-2879.
- Torill B, (2015). Increased counteracting effect of eNOS and nNOS on an alpha adrenergic rise in total peripheral vascular resistance in spontaneous hypertensive rats. Departement of Physiology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, P.O.Box 1103, Blindern, 0317 Oslo, Norway.Doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.006.
- WHO *et al.* (2015) 'Trends in maternal mortality: 1990 to 2015. Executive Summary', *WHO Library Cataloguing*,
- Youlin T, *et al.*, (2014). Melatonin Therapy Prevents Programmed Hypertension and Nitric Oxide Deficiency in Offspring Exposed to Maternal Caloric Restriction. Doi:org/10.1155/2014/283180