



HUBUNGAN ANTARA *high sensitive C-REACTIVE PROTEIN* (hsCRP) DAN NITRIC OXIDE (NO) PADA PENDERITA HIPERTENSI

Dolly¹⁾, Indranila²⁾, Ariosta²⁾

CORRELATION OF *high sensitive C-REACTIVE PROTEIN* (hsCRP) AND NITRIC OXIDE (NO) IN HYPERTENSION PATIENTS

ABSTRACT

Background: Hypertension closely related to impaired endothelial dependent vasodilation. Vascular inflammation may occur both at the onset and development of hypertension. Inflammation due to the release of inflammatory cytokines such as hsCRP. Role of NO as blood pressure vasodilator. NO reduction due to nitric oxide synthase (NOS) activity inhibited by synthesis of hsCRP enhancement. The aim of this study was to find the correlation of hsCRP and NO in hypertension patients.

Methods: A cross-sectional study, 30 subjects of hypertensive patients who treated at PROLANIS clinic from July to September 2017 in Semarang. hsCRP was measured by ELISA method, while NO by Griess reaction method. Data analysis using Spearman correlation test.

Results: Different male and female hsCRP test were 3,57 (0,19 - 19,67) and 2,72 (0,43 - 15,88) value $p = 0,70$. NO male and female $59,67 \pm 34,28$ and $69,21 \pm 43,29$ value $p = 0,572$. Based on the duration of hypertension ≤ 1 year and > 1 year hsCRP $5,22 \pm 6,71$ and $4,73 \pm 4,66$ value $p = 0,961$ and hypertension ≤ 1 year and > 1 year NO $52,06 \pm 41,38$ and $71,12 \pm 39,37$ value $p = 0,292$. The result of the analysis showed significant correlation between hsCRP and NO ($r = 0,692$; $p < 0,001$).

Conclusion: There is a strong positive correlation between hsCRP and NO in hypertensive patients. Further research is needed to assess factors affecting hypertension, such as IL-6 and TNF- α as other cytokines of inflammation.

Keywords: hsCRP, NO, hypertension, endothelial dysfunction

ABSTRAK

Latar belakang: Hipertensi erat kaitannya dengan gangguan vasodilatasi dan disfungsi endotel. Inflamasi vaskular dapat terjadi baik pada permulaan maupun perkembangan hipertensi, inflamasi menimbulkan pelepasan sitokin inflamasi seperti hsCRP. NO berperan sebagai vasodilator pada pembuluh darah. Penurunan NO disebabkan terjadinya penurunan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) yang dihambat sintesisnya oleh peningkatan hsCRP. Hipertensi dan inflamasi kronik akan mengakibatkan disfungsi endotel. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan hsCRP dan NO pada pasien hipertensi.

Metode: Rancangan penelitian belah lintang, 30 subjek pasien hipertensi yang berobat di klinik PROLANIS periode Juli sampai September 2017 di Semarang. hsCRP dilakukan pengukuran dengan metoda ELISA, sedangkan NO dengan metoda reaksi *Griess*. Analisis data menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil: hsCRP laki-laki dan perempuan 3,57 (0,19-19,67) dan 2,72 (0,43-15,88) nilai $p=0,707$. NO laki-laki dan perempuan $59,67 \pm 34,28$ dan $69,21 \pm 43,29$ nilai $p=0,572$. Berdasarkan lamanya hipertensi ≤ 1 tahun dan >1 tahun hsCRP $5,22 \pm 6,71$ dan $4,73 \pm 4,66$ nilai $p=0,961$ dan hipertensi ≤ 1 tahun dan >1 tahun NO $52,06 \pm 41,38$ dan $71,12 \pm 39,37$ nilai $p=0,292$. Hasil analisis menunjukkan hubungan yang signifikan antara hsCRP dan NO ($r=0,692$; $p<0,001$)

Simpulan: Terdapat korelasi positif kuat antara hsCRP dan NO pada pasien hipertensi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai faktor-faktor yang mempengaruhi hipertensi, seperti IL-6 dan TNF- α sebagai sitokin inflamasi yang lain

Kata kunci: hsCRP, NO, hipertensi, disfungsi endotel

¹⁾ PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²⁾ Bagian Patologi Klinik FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah salah satu penyebab kematian nomor satu di dunia, di susul merokok dan dislipidemia. Hipertensi juga merupakan faktor resiko independen, sebab terlibat dalam proses terjadinya mortalitas dan morbiditas dari kejadian penyakit kardiovaskular.¹ Kematian terkait penyakit kardiovaskular, tekanan darah yang meningkat adalah salah satu faktor risiko perilaku dan fisiologis paling menonjol yang mengakibatkan 13% dari kematian global. Tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi, maka diagnosis dini dan pencegahan yang efektif adalah titik yang penting.^{2,3} Definisi hipertensi dalam penelitian ini berdasarkan *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention of High Blood Pressure* (JNC VII). Seseorang dikatakan Hipertensi apabila tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dan atau sistolik ≥ 140 mmHg.¹⁻⁴

Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (2003–2004) menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi pada orang dewasa dengan usia 18 tahun keatas diamerika adalah 29,6% atau 58–65 juta penduduk amerika menderita hipertensi. Sesuai dengan Statistik Kesehatan Dunia 2012, dari perkiraan 57 juta kematian global di tahun 2008, 36 juta (63%) disebabkan oleh Penyakit Tidak Menular (*Non-Communicable Disease/NCD*). Proporsi kematian NCD terbesar disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (48%). Di indonesia berdasarkan survei RISKESDAS pada tahun 2007, prevalensi penderita hipertensi adalah 31,7%, terbanyak di jawa timur 37,4% dan terendah di papua barat 20,1%.¹ Survei RISKESDAS tahun 2013 terjadi penurunan prevalensi penderita hipertensi di indonesia menjadi 25,8% dan prevalensi tertinggi di Provinsi Bangka Belitung (30,9%), dan Papua menjadi yang terendah (16,8%).¹

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa inflamasi vaskular dapat terjadi baik pada permulaan maupun perkembangan hipertensi. Ini terbukti dari peningkatan angka marker inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Interleukin-6* (IL-6) dan *C-Reactive Protein* (CRP) yang ditemukan pada orang dengan hipertensi.^{3,5,6}

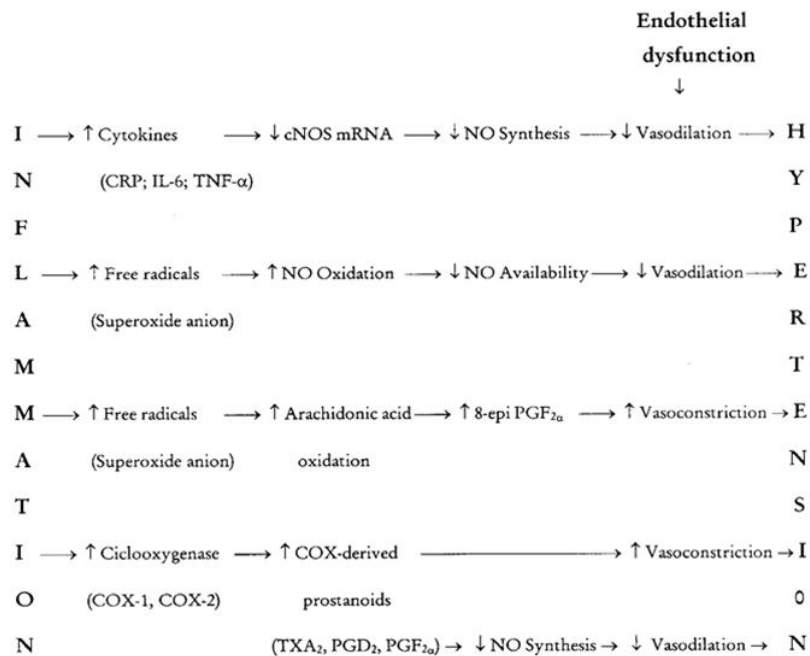
TNF- α adalah sitokin inflamasi primer yang disekresikan oleh beberapa jenis sel yang terlibat dalam peradangan vaskular (sel endotel, VSMCs

dan makrofag) kadarnya meningkat sehubungan dengan pengerahan monosit ke dalam lesi aterosklerosis di tahap awal aterosklerosis. IL-6 adalah sitokin inflamasi sekunder yang merangsang peningkatan konsentrasi fibrinogen plasma, *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) dan CRP dan, pada pria sehat, tingkat tinggi IL-6 dikaitkan dengan peningkatan risiko infarkmiokard di masa depan.⁷

CRP utamanya disintesis oleh hati sebagai respons terhadap IL-6 dan IL-1 β . Sebagai marker biologis yang baik, CRP ini bersifat stabil, memiliki waktu paruh 19 jam dan variasi yang kecil dalam nilai antara bentuk segar dan beku.^{9,10} CRP merupakan salah satu pengukuran tidak langsung terhadap protein inflamasi fase akut. Perubahan protein inflamasi menunjukkan keberadaan dan intensitas inflamasi.¹¹

CRP menurunkan produksi NO oleh sel endotel, sehingga secara tidak langsung menghambat vasodilatasi. Di sisi lain, CRP meningkatkan adhesi leukosit, aktivasi platelet, oksidasi dan trombosis. CRP meningkatkan regresi angiotensin tipe-1 sehingga memediasi peningkatan tekanan darah yang dimediasi oleh angiotensin-II. *Pulse Wave Velocity* dan indeks augmentasi, dua ukuran pengerasan arteri, dikaitkan dengan banyak marker inflamasi sirkulasi dalam penelitian terbaru, yang menunjukkan bahwa inflamasi dapat memainkan peran penting dalam kekakuan arteri.¹²⁻¹⁴

CRP mungkin lebih dari sekadar marker inflamasi yang meningkatkan resiko kardiovaskular. Pada plak aterosklerosis kadar CRP meningkat dan CRP juga terlibat dalam pembentukan sel busa, mempromosikan kemotaksis monosit dan memfasilitasi serapan *low-density lipoprotein* (LDL) oleh makrofag secara *in vitro*. Di sel endotel, CRP memfasilitasi pelepasan PAI-1 dan *endothelin-1* (ET-1), dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel, mengurangi bioavailabilitas NO dan menurunkan dilatasi pembuluh darah. Dalam *vascular smooth muscle cell* (VSMCs), CRP merangsang ekspresi reseptor Angiotensin II type 1 (AT1) dan reseptor AT1 yang merangsang pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), mengurangi ketersediaan bioavailabilitas NO. Namun, CRP mungkin juga memiliki anti-inflamasi dengan menghambat aktivasi dan adhesi neutrofil dan menghambat agregasi trombosit



Gambar 1. Mekanisme biologis inflamasi kronis ringan pada hipertensi esensial. Sitokin inflamasi mungkin mengurangi ekspresi *constitutive endothelial NO synthase* (cNOS), sehingga mengurangi bioavailabilitas NO, dan predisposisi vasospasme.⁸

secara *in vitro*.⁷

Hipertensi dan adanya inflamasi kronik akan mengakibatkan disfungsi endotel.^{15,16} Penelitian-penelitian lain membuktikan bahwa disfungsi endotel sesungguhnya awal dari proses arterosklerosis, dimana terjadi peningkatan kadar ADMA yang merupakan inhibitor endogen utama *nitric oxidesynthase* (NOS), sehingga aktivitas maupun sintesis *Nitric Oxide* (NO) menurun dan sementara radikal bebas meningkat secara bermakna.¹⁷⁻¹⁹

NO berperan terhadap regulasi dan pemeliharaan tekanan pembuluh darah. NO dihasilkan sel endotel, dan memiliki efek vasodilatasi dan antiproliferasi pada sel otot polos vaskular. Pelepasan NO akan memicu terjadinya relaksasi otot polos vaskular. Penurunan NO dapat terjadi akibat adanya penurunan aktivitas enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS). Penurunan aktivitas NOS menyebabkan vasokonstriksi dan hipertensi (Gambar 1).¹⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar hsCRP dengan kadar NO pada pasien hipertensi. Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang manfaat parameter hsCRP dan NO dalam memantau perkembangan penyakit

hipertensi sebagai faktor resiko kejadian penyakit jantung koroner.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang yang dilakukan selama bulan Juli sampai September 2017 di klinik PROLANIS Semarang. Penelitian melibatkan 30 pasien dengan hipertensi, berusia 40-60 tahun, terdiri dari 8 orang laki-laki dan 22 orang perempuan yang telah memenuhi kriteria inklusi. Pasien dengan penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, mengkonsumsi obat steroid dan suplemen kalsium serta wanita yang hamil dan mengkonsumsi obat kontrasepsi dikeluarkan dari penelitian ini. *Ethical clearance* diperoleh dari institusi Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang No. 536/EC/FK-RSDK/VIII/2017

Uji korelasi data dengan *Spearman test*, dan dilakukan uji beda berdasarkan jenis kelamin *nitric oxide* yang terdistribusi normal disajikan dalam bentuk (*mean ± SD*) dan dilakukan analisis statistik menggunakan *Independent test*, sedangkan data hsCRP tidak terdistribusi normal disajikan dalam bentuk *median* (nilai terendah nilai tertinggi) dan

dianalisis dengan *Mann Whitney U Test*. Uji statistik dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap pasien hipertensi selama periode penelitian didapatkan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 30 pasien yang terdiri dari 8 laki-laki (26,7%) dan 22 wanita (73,3%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Analisis data kadar hsCRP dan NO berdasarkan pada perbedaan jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, dapat dilihat pada Tabel 2.

Berdasarkan lamanya hipertensi ≤ 1 tahun dan >1 tahun, dapat dilihat pada Tabel 3. Dar MS, *et al.*

hsCRP meningkat secara signifikan pada kelompok hipertensi terutama kurang dari 1 tahun.²⁰ Penelitian ini didapatkan hasil yang berbedaseperti studi yang dilakukan di Spanyol.²⁰

Gambaran hubungan karakteristik dengan hsCRP tidak terdapat hubungan yang bermakna, disajikan dalam Tabel 4. Gambaran hubungan karakteristik dengan NO tidak terdapat hubungan yang bermakna. Hasil yang sama dari penelitian ini, dikemukakan oleh Cahjono H, *et al.* dalam penelitiannya menyatakan kadar NO tidak berkorelasi dengan lingkaran pinggang, tekanan darah sistolik dan diastolic¹⁶ disajikan dalam Tabel 5.

Penelitian ini didapati hasil yang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Sinha S, *et al.* dengan kadar hsCRP yang meningkat pada pasien

Tabel 1. Subjek Penelitian

Parameter	n	%	Mean \pm SD	Median (Range)
Jenis kelamin				
Laki-laki	8	26,7		
Perempuan	22	73,3		
Usia			53,07 \pm 5,76	51 (42 - 60)
Tinggi badan			157,9 \pm 7,51	156,6 (145 - 175)
Berat badan			65,60 \pm 10,42	64,5 (47 - 104)
Lingkar pinggang			91,17 \pm 7,36	93 (75 - 104)
Suhu			36,79 \pm 0,33	36,85 (36 - 37)
TD sistolik			156,33 \pm 15,92	152,5 (140 - 190)
TD diastolik			90,83 \pm 12,80	90 (70 - 120)
Hipertensi				
≤ 1 tahun	7	23,3		
> 1 tahun	23	76,7		
HsCRP			4,85 \pm 5,08	3,09 (0,19 - 19,67)
NO			66,67 \pm 39,97	60,43 (16,05 - 158,33)

- a. Data berdistribusi normal ditampilkan dengan *mean \pm standart deviasi* dan *independent test*
 b. Data tidak berdistribusi normal ditampilkan dengan median (min-max) dan *Mann-Whitney test*

Tabel 2. Perbedaan hsCRP dan NO berdasarkan jenis kelamin

Variabel	Jenis kelamin		p
	Laki-laki	Perempuan	
HsCRP	3,57 (0,19 - 19,67)	2,72 (0,43 - 15,88)	0,707 [‡]
NO	59,67 \pm 34,28	69,22 \pm 42,29	0,572 [§]

‡ *Mann Whitney*; § *t-test*

Tabel 3. Perbedaan hsCRP dan NO berdasarkan lama hipertensi

Variabel	Jenis kelamin		p
	≤ 1 tahun	> 1 tahun	
HsCRP	2,26 (1,07 - 19,67)	3,34 (0,19 - 15,88)	0,961‡
NO	35,39 (17,68 - 144,22)	66,85 (16,05- 158,33)	0,292‡

‡ *Mann Whitney*

Tabel 4. Uji hubungan karakteristik terhadap hsCRP

Parameter	HsCRP	
	p [¶]	R
HsCRP	0,270	-0,208
NO	0,260	-0,212
HsCRP	0,549	0,114
NO	0,443	0,146
HsCRP	0,088	0,317
NO	0,893	-0,026
HsCRP	0,053	-0,356

¶ *Korelasi Spearman's*

Tabel 5. Uji hubungan data karakteristik terhadap NO

Parameter	NO	
	p	R
Usia	0,931 [¥]	0,016
Tinggi badan	0,141 [¥]	-0,275
Berat badan	0,579 [¶]	-0,106
Lingkar pinggang	0,353 [¶]	-0,176
Suhu	0,053 [¥]	0,357
TD sistolik	0,904 [¶]	0,023
TD diastolik	0,055 [¶]	-0,353

¥ *Korelasi Pearson*; ¶ *korelasi Spearman's*

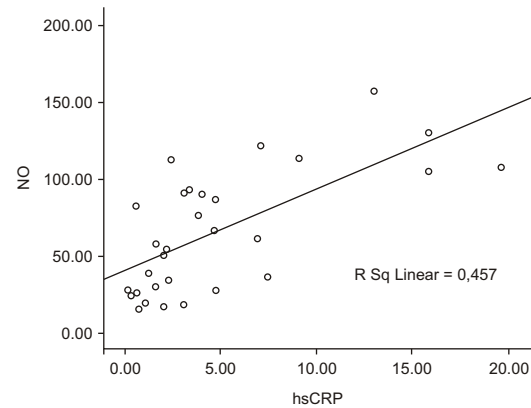
Tabel 6. Hubungan antara hsCRP dan NO

Parameter	NO		Keterangan
	p [¶]	R	
HsCRP	<0,001 [¶]	0,692	Signifikan, positif, kuat

¶ *Korelasi Spearman's*

hipertensi.³ Sedangkan uji hubungan antara hsCRP dan NO menunjukkan adanya korelasi positif kuat dapat dilihat pada Tabel 6 dan Gambar 2.

Mappahya AA, *et al.* dalam penelitiannya menyatakan bahwa nilai rentang NO yang



Gambar 2. Hubungan antara hsCRP dan NO

dianggap paling minimal memberikan resiko kejadian sindroma koroner akut (SKA) adalah antara 43,68 µmol/L-59,31µmol/L. Penilaian kadar NO hanya merupakan petanda disfungsi endotel bukan merupakan faktor risiko koroner yang independen.²¹ Sedangkan pada penelitaian ini didapati kadar NO rerata 66,67 ± 39,96. Disfungsi endotel dikaitkan dengan marker inflamasi pada pasien hipertensi. hsCRP berhubungan tekanan darah sistolik, tekanan nadidan hipertensi. dan untukmarker disfungsi endotel (kadar plasma vWF, aktivator plasminogen jaringan dan fibronectin seluler).⁷

Soydinc S, *et al.* menemukan bahwa Kadar NO lebih tinggi pada pasien CAD hipertensi dibanding normotensi ($p < 0,05$).²² Dalam penelitian ini didapatkan kadar hsCRP dan NO meningkat dan dilakukan uji hubungan secara statistik didapatkan hubungan positif kuat ($r = 0,692$; $p < 0,001$). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh TsudaK, yang dalam penelitiannya pada 29 laki-laki dengan hipertensi essential (usia 63 ± 2 tahun) yang belum dilakukan pengobatan, didapati hubungan terbalik antara hsCRP dan NO ($r = -0,291$; $p < 0,05$).²³

Hasil penelitian ini tidak sesuai hipotesis, dimana hsCRP dapat mengurangi bioavailabilitas NO dengan sendirinya akan menyebabkan disfungsi endotel dan kardiovaskular. Sebuah studi klinis, menunjukkan peningkatan hsCRP dikaitkan dengan berkurangnya respons mediator dilatasi endotel dari arteri. Namun, peran inflamasi pada hipertensi masih belum jelas.²³

Pada subyek penelitian ini sebagian besar mengkonsumsi obat hipertensi secara teratur

sehingga mempengaruhi hasil penelitian. Diketahui bahwa inhibitor *Angiotensin-converting enzyme* (ACE), *Angiotensin receptor blocker* (ARB) dan reseptor mineralokortikoid antagonis (spironolakton atau eplerenone selektif), merupakan terapeutik yang tepat untuk mengurangi inflamasi vaskular dan kejadian kardiovaskular, seperti yang disarankan dalam uji klinis yang lebih luas pada pasien hipertensi dan diabetes.⁷

Keterbatasan penelitian ini adalah subyek penelitian sudah mengkonsumsi obat anti hipertensi sehingga mempengaruhi hasil penelitian dan tidak dilakukan pemeriksaan sitokin proinflamasi akut seperti TNF- α dan IL-6.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara hsCRP dan NO pada pasien hipertensi, hal ini menunjukkan bahwa ada resiko untuk terjadinya komplikasi akibat dari peningkatan kadar hsCRP yang mempengaruhi sintesis dan produksi NO sebagai agen vasodilator kuat pada pembuluh darah.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan penambahan beberapa parameter seperti IL-6, TNF- α .

DAFTAR PUSTAKA

- Setiati S., Alwi I, Sudaya AW. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-6. Jakarta : FKUI 2012:2259-93.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al.* JNC 7: Complete Report. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
- Sinha S, Kar K, Soren M, Dasgupta A. hsCRP in prehypertension and hypertension: a prospective study in Southern Asian region. *Int J Res Med Sci* 2014;2:1402-7.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Pauleto P, Rattazzi M. Inflammation and Hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:850-3.
- Hediningsih Y. Korelasi antara panjang stenosis dengan kadar Nitric oxide pada penderita penyakit jantung koroner. Semarang : Bagian Patologi Klinik FK UNDIP. 2009:1-32.
- Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Review Clinical Science*. 2007; 112: 375-384
- Bautista LE. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *Journal of Human Hypertension*. 2003;17:223-230.
- Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG. Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction on endothelial vasoregulatory activity: an in vivo and in vitro correlation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1758-63.
- Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994;74:1141-8
- Epstein FH, Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, *et al.* Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(11):2231-8.
- Kampus P, Muda P, Kals J, Ristimäe T, Fischer K, Teesalu R, *et al.* The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol*. 2006;112(1):46-51.
- Kim JS, Kang TS, Kim JB, Seo HS, Park S, Kim C, *et al.* Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):401-6.
- Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054-9.
- Cahjono H, Budhiarta AA. Hubungan resistensi insulin dengan kadar nitric oxide pada obesitas abdominal. *J Peny Dalam*. 2007;8(1):23-36.
- Kietadisorn R, Juni R, Moens A. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(12):481-95.
- Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clinical Medicine & Research*. 2006;4(1):53-65.
- Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:216-29.
- Dar MS, Pandith AA, Sameer AS, Sultan M, Yousuf A, Mudassar S, *et al.* Hs-CRP : A potential marker for hypertension in Kashmiri population. *Indian J Biol Chem*, 2010; 25(2): 208-212.
- Mappahya AA, Ilyas M. Kadar Nitric oxide (NO) dan hsCRP pada penderita sindroma koroner akut di makasar. *J Med Nus*. 2004; 25: 18-25.
- Soydinc S, *et al.* The Relationship between oxidative stress, nitric oxide, and coronary disease. *Eur J Gen Med* 2007;4(2):62-6.
- Tsuda K. Associations between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Membrane Fluidity of Red Blood Cells in Hypertensive Elderly Men: An Electron Spin Resonance Study. *Int J Hypertens* 2012; doi:10.1155/2012/292803.