

**Penerapan Teknologi Mutakhir
*Intranasal Low Intensity LASER
Therapy (ILILT) 650 nm* untuk
Mereduksi Viskositas Darah dan
Mencegah Aktivasi *NAD(P)H Oxidase
(Nox)* Sebagai Tatalaksana Efektif
Ameliorasi Homeostasis pada
Penderita Hipertensi**

**Annisa Dewi Nugrahani¹, Muhammad Mulki Abdul
Azis¹, Dinar Fauziah Agustin¹**

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK

Latar Belakang: Hipertensi adalah keadaan ketika tekanan darah pada arteri secara sistemik dan kronis mengalami peningkatan melampaui ambang batas normal akibat adanya peran penting dari RAAS (*Renin-Angiotensin Aldosteron System*) yang memicu terjadinya vasokonstriksi dan peningkatan viskositas darah sehingga dapat menginduksi terjadinya hipertensi. Hipertensi menjadi perhatian khusus karena prevalensinya yang tinggi khususnya di Indonesia dan pada umumnya diderita oleh orang dewasa usia produktif. Walaupun demikian, sistem kontrol hipertensi di Indonesia masih dapat dikatakan belum mencukupi walaupun sudah banyak jumlah obat-obatan yang tersedia. Apabila hipertensi tidak ditangani dengan baik, homeostasis penderita menjadi terganggu dan cenderung menimbulkan berbagai komplikasi sehingga dapat mereduksi produktivitas negara.

Tujuan: Tujuan dari tulisan ini adalah untuk mengetahui potensi Teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT) 650 nm* sebagai inovasi mutakhir ameliorasi homeostasis pada penderita hipertensi.

Metode: Dalam membuat tulisan ini, penulis membuat analisis dan sintesis dari berbagai referensi yang relevan dengan topik melalui berbagai kata kunci dan dengan jangka waktu tidak lebih dari 10 tahun.

Hasil: Teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT) 650 nm* pada dosis dan penggunaan yang tepat dapat menangani hipertensi dengan cara mereduksi viskositas darah sekaligus mencegah aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* sehingga dapat mencegah terjadinya serangkaian tahap yang berkontribusi dalam patomekanisme hipertensi dengan efek samping yang minimum sehingga dapat memperbaiki kondisi homeostasis dalam menangani hipertensi.

Kesimpulan: Teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT) 650 nm* memiliki prospek yang baik sebagai tatalaksana mutakhir pada penderita hipertensi.

Kata Kunci: *Angiotensin II, Hipertensi, NAD(P)H Oxidase, Intranasal Low Intensity LASER Therapy, Viskositas*

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is a systemic and chronic condition when the blood pressure in the arteries has increased beyond the normal threshold due to the important role of RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System) which induces vasoconstriction and blood viscosity increasement which leads to hypertension. Hypertension becomes a particular concern because its high prevalence especially in Indonesia and commonly suffered by adults of childbearing age. Nevertheless, hypertension control system in Indonesia is still not sufficient notwithstanding the number of available drugs are plenty. If hypertension isn't treated properly, the patient will suffer from abnormal that can reduce the productivity of the country.

Aim: The objective of this review is to describe the potential of Intranasal Low Intensity Laser Therapy (ILILT) 650 nm as an advanced innovation to ameliorate the homeostasis of patients with hypertension.

Methods: The authors made this review by analyzing and synthesizing from various related references no more than 10 years ago with many keywords.

Results: Intranasal Low Intensity Laser Therapy (ILILT) 650 nm on the proper dose and usage could be as a novel treatment for hypertension by reducing the blood viscosity and inhibiting NAD(P)H Oxidase (Nox) activation so that it can prevent hypertension's patomechanism, which is expected to ameliorate homeostasis in hypertensive people.

Conclusion: Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT) 650 nm has a good prospect as an advanced management for hypertensive patients.

Keywords: Angiotensin II, Hypertension, NAD(P)H Oxidase, Intranasal Low Intensity LASER Therapy, Viscosity

1. PENDAHULUAN

Hipertensi adalah keadaan ketika tekanan darah pada arteri secara sistemik dan kronis mengalami peningkatan melampaui ambang batas normal. ^[1,2] Penyakit ini merupakan sebuah sindrom kardiovaskular yang muncul dari berbagai etiologi yang berhubungan sehingga progresivitasnya dipengaruhi oleh keadaan fungsi dan struktur jantung dan vaskuler yang menyuplai jantung, otak, ginjal, dan organ lainnya. Hipertensi tidak bisa hanya melihat nilai tekanan darah, tetapi perlu dilakukan pemeriksaan penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya. Walaupun demikian, tekanan darah tetap merupakan biomarker hipertensi. ^[1,2]

Menurut JNC (*Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*), seseorang dengan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg pada dua kali pengukuran dalam keadaan istirahat dan tenang tergolong hipertensi tingkat 1. ^[2,3] Klasifikasi tekanan darah menurut JNC meliputi normal (kurang dari 120/80 mmHg), prahipertensi (120/80 mmHg -

139/89 mmHg), hipertensi tingkat 1 (140/90 mmHg – 159/99 mmHg), dan hipertensi (lebih dari 160/100 mmHg) tingkat 2. Peningkatan nilai tekanan darah tersebut disertai dengan penyakit kardiovaskular dan penyakit lainnya secara progresif. ^[1,2]

Hipertensi merupakan penyakit yang sering ditemukan di rumah sakit primer Indonesia. Pada tahun 2013, Riskedas membuktikan bahwa kelainan ini memiliki prevalensi cukup tinggi di Indonesia, yaitu 25,8 %. Namun, jumlah tersebut jauh lebih kecil dibandingkan tahun 2007 yang mencapai hingga 30,7% jumlah populasi. Menurut WHO, Indonesia memiliki jumlah penderita hipertensi sebanyak 23,3% pada tahun 2014 menurut survei WHO pada tahun 2015 dan kebanyakan penderitanya berada di usia produktif mulai usia 25 tahun hingga usia lanjut. Meskipun demikian, pengontrolan hipertensi di Indonesia belum mencukupi walaupun sudah banyak jumlah obat-obatan yang tersedia. ^[1,2]

Jawa Barat sebagai provinsi dengan jumlah penduduk terbanyak di Indonesia menduduki peringkat keempat dalam



jumlah penderita hipertensi. Sekitar 13 juta orang penduduk Jawa Barat atau 29,4% mempunyai hipertensi. Berdasarkan grafik Infodatin 2013, perbandingan antara 2007 dan 2013, jumlah ini cenderung tetap. Hal ini menunjukkan bahwa penanggulangan dan pengontrolan hipertensi di Jawa Barat belum efektif sehingga perlu mendapatkan perhatian yang serius dari pemerintah, tenaga kesehatan, maupun lembaga terkait. ^[1,2]

Selain memiliki prevalensi tinggi di Indonesia, hipertensi merupakan penyakit dengan tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Hal tersebut dilihat dari komplikasi atau kerusakan tubuh yang dapat ditimbulkan oleh hipertensi, seperti penyakit jantung koroner, stroke, gagal jantung, dan gagal ginjal. ^[1] Jika hipertensi tidak diatasi dan dikontrol dengan baik, komplikasi tersebut bisa muncul dan menyebabkan kematian. Di Indonesia, prevalensi stroke pada tahun 2013 meningkat dibandingkan tahun 2007 (8,3%), yaitu mencapai angka 13,1%. Sementara itu, penderita penyakit jantung koroner mencapai 1,5% dan gagal ginjal mencapai 0,2%. ^[3]

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik), sedangkan hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit-penyakit yang dapat bermanifestasi hipertensi seperti kerusakan ginjal (renovaskular hipertensi, polisistik ginjal, dan glomeritis), sindrom cushing, obesitas, dan encephalitis. Meskipun demikian, terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan hipertensi primer, seperti usia tua, obesitas, pola makan buruk seperti tingginya konsumsi natrium dan kurangnya konsumsi kalsium serta potasium, konsumsi alkohol, merokok, jarang berolahraga, stress, dan riwayat hipertensi di keluarga (gen). ^[1,4]

Genetik memang diyakini sebagai salah satu faktor penyebab hipertensi, tetapi bukan hanya satu lokus gen melainkan banyak lokus gen yang mempengaruhi, kerentanan seseorang mengalami hipertensi. ^[4] Walaupun demikian, gen tidak dapat menjadi satu-satunya penyebab hipertensi karena

pada kenyataannya, di banyak kasus, gen-gen tersebut tidak akan menyebabkan hipertensi jika lingkungannya tidak mendukung. Artinya, faktor gen hanyalah faktor risiko yang merentankan seseorang terkena hipertensi. Oleh karena itu, lebih tepat jika dikatakan gen yang berinteraksi dengan lingkungan akan memunculkan hipertensi primer.

Sebelumnya, telah disinggung mengenai faktor-faktor lingkungan yang berdampak pada hipertensi. Namun, obesitas menjadi faktor yang sangat sering ditemukan saat ini di dunia. Pola makan tidak sehat dengan banyak konsumsi makanan instant dan gaya hidup yang sedentari menjadi faktor utama terjadinya obesitas. Obesitas menyebabkan hipertensi dengan berbagai mekanisme. Namun, mekanisme yang paling penting adalah aktivasi sistem saraf simpatetik yang menyebabkan terakumulasinya sodium di dalam darah dan meningkatnya tekanan intrarenal akibat lemak-lemak yang berada di sekitar ren. ^[1,2]

Hipertensi muncul akibat adanya ketidakseimbangan antara level *cardiac output* (CO) dan *total peripheral resistance* (TPR) dan ketiadaan mekanisme yang dapat mengembalikan tekanan darah pada keadaan yang normal. ^[1,4] CO dipengaruhi oleh *heart rate* dan volume darah yang dipompakan ke seluruh tubuh, sedangkan TPR dipengaruhi oleh volume intravaskuler dan berbagai faktor yang memengaruhi perubahan anatomi dan fungsional arteri. ^[1,4] Terdapat banyak hipotesis dan faktor dalam mekanisme terjadinya hipertensi. Namun, sistem saraf simpatetik, RAAS (*Renin-aldosterone-angiotensin system*), dan peran ginjal dalam regulasi sodium menjadi kandidat utama dalam proses terjadinya hipertensi dalam tubuh. ^[1,4]

RAAS merupakan mekanisme paling penting dalam regulasi volume dan tekanan darah. Agen terpenting dalam mekanisme ini adalah angiotensin II sebagai vasokonstriktor dan aldosterone yang dapat menahan eksresi sodium melalui ginjal. ^[1] Renin merupakan enzim proteolitik yang disintesis oleh tubuh sebagai prorenin dan masuk ke sistem sirkulasi sebagai renin (aktif). Enzim ini disekresikan melalui stimulus berupa

penurunan jumlah NaCl pada tubulus distal ginjal, penurunan tekanan darah pada arteri aferen ginjal, dan saraf simpatetik yang merangsang sekresi renin oleh sel β di korteks adrenal ginjal. Selanjutnya, renin akan melepaskan ikatan decapeptida pada angiotensinogen yang diproduksi oleh hepar dan beredar dalam darah sehingga menjadi angiotensin I. Kemudian, angiotensin I yang terdapat di sirkulasi darah menuju ke paru-paru dan diubah menjadi angiotensin II oleh ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Pembentukan angiotensin II tidak hanya terjadi di paru-paru karena ACE terdapat di berbagai jaringan, seperti endotelial. Namun, tempat utama produksinya enzim tersebut adalah paru-paru. [1]

Angiotensin II terbagi menjadi dua, yaitu tipe 1 dan tipe 2 sehingga reseptor angiotensin pun ada dua macam, yaitu AT1 dan AT2. Kedua tipe angiotensin tersebut memiliki fungsi yang berbeda, bahkan saling berlawanan. Aktivasi AT1 akan mengakibatkan vasokonstriksi, kontraksi dan hipertrofi otot polos vaskuler, merangsang sekresi aldosterone dan vasopresin, dan meningkatkan absorpsi sodium di distal ginjal. [1,4] Sementara itu, aktivasi AT2 mengakibatkan vasodilatasi, peningkatan absorpsi sodium di distal, dan menghambat pertumbuhan dan pembentukan sel dan matriks. [1] Vasodilatasi yang terjadi diinduksi oleh bradikinin dan Nitrogen Oksida (NO). [4] Efek paling penting yang dimediasi oleh reseptor AT1 adalah aktivasi NADPH oksidase pada membran sel yang mengakibatkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada vaskuler dan memfasilitasi proses aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan suatu proses yang menyebabkan kaku pada pembuluh darah sehingga pembuluh darah sulit memperbesar diameternya sehingga tekanan darah meningkat.

Walaupun mekanisme RAAS sangat penting dalam menyebabkan hipertensi, pada kenyataannya, hanya 20% penderita hipertensi yang memiliki kadar renin yang tinggi dalam darahnya, bahkan 50% penderita memiliki kadar normal dan 30% rendah. [4] Hal ini tentu kontradiksi dengan fungsi renin yang meningkatkan produksi angiotensin II

sehingga terjadi vasokonstriksi. Namun, perlu digarisbawahi bahwa konsep terpenting dalam hipertensi adalah retensi sodium dalam vaskuler. Hal ini berhubungan dengan heterogenitas kondisi nefron ginjal. [4]

Mengingat bahwa urgensi dari hipertensi adalah menyebabkan komplikasi serius yang dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas terutama pada usia produktif hingga lanjut usia sehingga sangat mempengaruhi produktivitas negara, maka sebagai langkah intervensi, teknologi *Intranasal Low Intensity LASER Therapy* (ILILT) dengan menggunakan konsep terapeutik berbasis sinar laser (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) [5] muncul sebagai upaya mutakhir dalam menangani hipertensi. Dengan administrasi intranasal, ILILT mampu secara efektif serta mudah diaplikasikan untuk mencegah aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* dan mereduksi viskositas darah sehingga dapat mencegah terjadinya serangkaian tahap yang berkontribusi dalam menyebabkan terjadinya hipertensi dengan efek samping yang minimum. Tentunya, terobosan ini diharapkan mampu menekan terjadinya hipertensi serta mampu merubah kondisi pasien ke arah yang lebih baik dibandingkan dengan pengobatan sebelumnya yang belum dapat mengontrol prevalensi dari hipertensi secara efektif. [3]

2. METODE

Sebagai sebuah literatur, karya tulis ini merupakan hasil analisis dan sintesis dari berbagai referensi. Penulis menggunakan beberapa kata kunci yang diketik pada mesin pencarian seperti angiotensin II, Hipertensi, *Intranasal Low Intensity LASER Therapy*, *NAD(P)H Oxidase*, dan viskositas untuk mendapatkan jurnal-jurnal yang berkaitan. Jurnal-jurnal tersebut diseleksi oleh penulis melalui proses inklusi dan eksklusi lalu dipilih jurnal-jurnal yang *full text* dan berhubungan dengan topik yang dibahas yaitu hipertensi secara general dan upaya intervensinya. Referensi-

referensi tersebut diambil dari Pubmed, *Google Scholar*, dan *Clinical Key* dengan tahun publikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kemudian, penulis menganalisis dan membuat literatur berdasarkan jurnal-jurnal tersebut.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Peran Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron dalam Patomekansime Hipertensi

Seperti yang telah disinggung sebelumnya bahwa angiotensin II, hormon oligopeptida yang merupakan bagian dari sistem renin-angiotensin-aldosteron, berperan penting pada progresivitas dari hipertensi dan berbagai penyakit vaskular lainnya. [6,7,8,9] Prekursor dari angiotensin II, angiotensinogen [10], merupakan asam amino rantai panjang jenis globulin [6,11] yang biasa disebut sebagai *renin substrate* [6] yang diproduksi di hepar dan akan menuju sirkulasi darah di seluruh tubuh. Sel jukstaglomerula ginjal akan menghasilkan enzim non-amin vasoaktif berupa renin yang beredar di sirkulasi darah sebagai respons terhadap pergeseran homeostasis. [6,12] Kemudian, renin akan bergabung dengan angiotensinogen dengan memotong residu ikatan peptida antara *Leusin* (Leu) dan *Valine* (Val) pada angiotensinogen membentuk substansi baru berupa angiotensinogen I. [13,14] Paru-paru memiliki abilitas untuk menghasilkan *Angiotensin-Converting Enzyme* sebagai respons terhadap pembentukan angiotensin I dengan kadar normal 200 mmol pada plasma darah [15] dalam interval waktu yang tidak jauh sehingga menghasilkan angiotensin II yang kadarnya di plasma lebih rendah, tetapi memiliki dampak yang lebih terasa dibandingkan angiotensin I. [16,17]

Dengan dihasilkannya angiotensin II yang memiliki reaktivitas tinggi terhadap sel-sel vaskular terutama pada jumlah yang melebihi kadar normal di plasma (150 mmol) [15] akan cenderung mengarah pada sintesis kelainan vaskular. Angiotensin II akan berikatan dengan reseptor AT1 pada *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) di

berbagai organ seperti otak, pembuluh darah, dan ginjal [18,19], serta mengaktifkan serangkaian amplifikasi kaskade sinyal genetik melalui proses yang pada umumnya dimediasi oleh c-SRC yang merangsang fosforilasi p47phox sehingga dapat mengaktifkan *NAD(P)H Oxidase* (Nox) [18,20,21] secara berlebihan. Pada manusia, terdapat 4 jenis Nox di jaringan kardiovaskular dan ginjal [18,22], yaitu Nox1 pada arteri yang besar, Nox2 pada arteri yang memiliki resistensi kecil, Nox4 yang melimpah pada sel-sel endotelium, dan Nox5. [18,23] Dampak dari aktivasi Nox secara berlebihan sebagai akibat dari adanya rangsangan angiotensin II ialah terjadinya abnormalitas dan ketidakseimbangan pada proses reduksi-oksidasi saat respirasi selular untuk mengubah O_2 menjadi H_2O . [18,24] O_2 akan direduksi dengan penambahan satu elektron menjadi O_2^- yang dikenal sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) primer. ROS primer ini kemudian akan berikatan dengan molekul lain melalui bantuan enzim untuk membentuk ROS sekunder. [18,25] Hal yang sangat ditekankan dalam kasus hipertensi ialah ROS primer (O_2^-) akan berikatan dengan NO (Nitrogen Oksida) sehingga berubah formasi menjadi peroxinitrit ($ONOO^-$) [18,26,27] yang dapat menghalangi *cytochrome C oxidase* dalam menuntaskan respirasi selular. [28] Dengan adanya proses tersebut, bioavailabilitas NO sebagai amin vasoaktif yang berkontribusi besar dalam vasodilatasi menjadi sangat menurun sehingga menjerus pada kecenderungan vaskular untuk mengalami vasokonstriksi [18,29] sehingga berpotensi besar dalam meningkatkan tekanan darah pada hipertensi. [30,31]

Di sisi lain, perlekatan angiotensin II pada reseptor AT1 ginjal menyebabkan perubahan aliran darah pada ginjal. [32] Perubahan ini menyebabkan meningkatnya perbedaan tekanan onkotik transglomerular selama filtrasi [33] dan memberikan umpan balik negatif berupa turunya tekanan ultrafiltrasi glomerular dan laju filtrasi. [34] Dengan menurunnya laju filtrasi plasma darah, sel-sel darah beserta komponen protein plasma seperti fibrinogen akan menumpuk pada sirkulasi darah dan

membentuk agregat yang saling dilekatkan melalui fibrinogen [35,36] sehingga meningkatkan viskositas darah. [37,38] Peningkatan viskositas darah menyebabkan total resistensi perifer meningkat sehingga aliran darah menurun dan sebagai upaya mempertahankan homeostasis, tekanan sistolik akan meningkat untuk menjaga *cardiac output* sehingga dapat memicu terjadinya hipertensi. [39]

3.2. Potensi ILILT dalam Ameliorasi Homeostasis pada Hipertensi

Salah satu penerapan teknologi di bidang kesehatan yang sedang mulai gencar dilakukan saat ini ialah dengan menggunakan terapi sinar dengan alat yang biasa disebut *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER)* [40] karena efektifitas tinggi dan efek samping yang ditimbulkan lebih rendah dibanding pengobatan biasa pada umumnya. [41,42] LASER merupakan sebuah terapi yang menerapkan prinsip dari eksitasi atom dari keadaan standar (*ground level*) menuju tingkat energi yang lebih tinggi dan kemudian kembali lagi ke keadaan standar mengeluarkan foton pada panjang gelombang dan frekuensi yang sama sekaligus menghasilkan energi. [43]

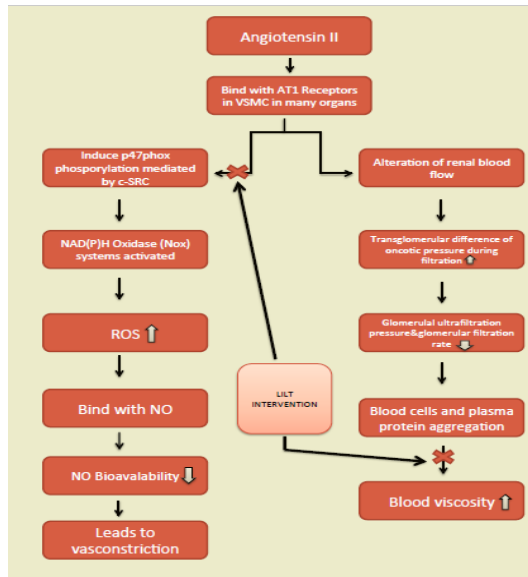
Berdasarkan intensitas cahaya yang dikeluarkan alat, LASER terbagi menjadi dua, yaitu *high intensity* yang sering digunakan pada pembedahan, bersifat invasif, dan merusak jaringan. Ada pula *low intensity* yang berfungsi sebagai *photobiomodulator* untuk perbaikan selular yang pada umumnya tidak merusak jaringan dan digunakan di bidang Rehabilitasi Medik termasuk dalam ameliorasi kondisi pada penderita hipertensi. *Low intensity LASER Therapy* mempunyai *output power* berkisar antara 50-500 mV, dan densitas power, atau jumlah energi atau dosis yang diberikan pada tingkat probe LASER per sentimeter panjang jaringan, kurang dari 35 J/cm. [43,44]

Sebagai upaya intervensi, *low intensity LASER Therapy (LILT)* memiliki berbagai mekanisme dalam rangka memodulasi hipertensi seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 1**. *Low*

intensity LASER dengan panjang gelombang inframerah yang pada umumnya berkisar antara 600-1070 nm. [38] Semakin tinggi panjang gelombang, tingkat penetrasi jaringan semakin dalam sehingga akan semakin mudah menembus *NAD(P)H oxidase* dan *cytochrome c oxidase* intraselular yang memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap gelombang yang lebih panjang. [41,46]

Setelah dipaparkan terhadap VSMC di berbagai organ, *low intensity LASER* pada tingkat biomolekular segera melakukan serangkaian proses biostimulasi atau photobiomodulasi [38,42] yang akan menghambat aktivitas dari *NAD(P)H Oxidase* dengan mencegah fosforilasi dari p47phox yang dimediasi oleh c-SRC sehingga produksi superoksida (O_2^-) sebagai ROS primer dapat dicegah dan dapat meningkatkan bioavailabilitas NO murni yang dapat segera dieksositosis untuk meningkatkan vasodilatasi. [48,49]

Cytochrome c oxidase (CCO) atau Kompleks IV merupakan kompleks protein transmembran yang besar pada mitokondria yang terdiri dari 2 atom Cu dan 2 atom Fe di intinya dan merupakan tempat final dari fosforilasi oksidatif. [50] CCO berperan krusial sebagai kromofor intraselular yang akan mengalami eksitasi elektron dari tempat yang lebih berenergi rendah ke tempat yang memiliki orbit energi lebih tinggi setelah terpapar oleh *low intensity LASER* melalui mekanisme perbedaan gradien proton dan menghasilkan energi yang dapat digunakan untuk fungsi selular lainnya seperti meningkatkan produktivitas mitokondria dalam menghasilkan ATP, NADH, protein, dan RNA. [47]



Gambar 1. Langkah Intervensi LILT pada Hipertensi. [41,42,48]

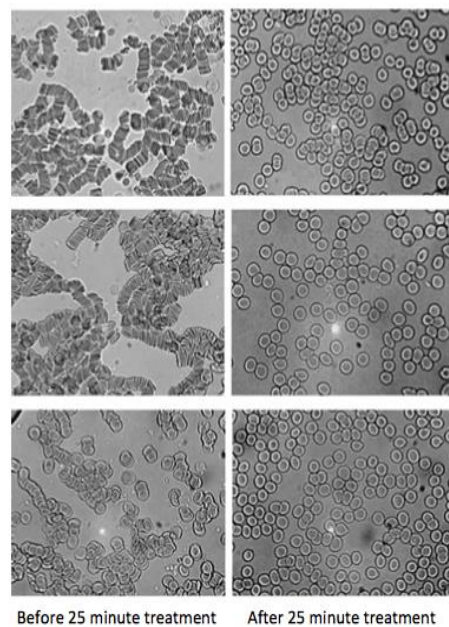
Sejumlah studi [43,47,51] mengungkapkan bahwa paparan LILT pada tingkat intraselular menyebabkan disosiasi dan peningkatan bioavailabilitas NO. Terdapat dua jalur yang memungkinkan dalam proses ini. Pertama, mtNOS (*mitochondrial NO synthase*) yang menghalangi pengikatan CCO terhadap O₂ sehingga menghalangi jalur fosforilasi oksidatif pada CCO sebagai akibat dari proses pengikatan ROS primer dan ROS sekunder kini mengalami fotodisosiasi dan menyebabkan meningkatnya kuantitas ATP yang dihasilkan. [45,47] Studi [45] yang dilakukan oleh Ball *et al.* mengindikasikan bahwa LILT dengan panjang gelombang 590 ± 14 nm - 650 nm menstimulasi sintesis NO dengan menggunakan peran CCO sebagai enzim nitrit reduktase yang berperan terutama dalam keadaan hipoksia dengan mekanisme sebagai berikut:



LILT telah terbukti untuk memicu relaksasi dari otot halus pada jaringan vaskular dengan mekanisme vasodilatasi yang diperantari oleh cGMP. [52,53] Proses ini meningkatkan availabilitas dari O₂ jaringan dan meningkatkan aliran dan efektifitas sel imun sehingga meningkatkan laju ameliorasi kondisi terutama pada penderita hipertensi.

Kombinasi dari peningkatan jumlah ATP untuk proses transkripsi sinyal pemanggil sel-sel imunitas dan vasodilatasi yang meningkatkan aliran darah untuk membawa sel-sel imun akan berperan pada perbaikan selular serta mencegah inflamasi lebih lanjut akibat adanya suatu abnormalitas sehingga dapat mengurangi kadar fibrinogen dalam plasma dan memacu disosiasi dari agregat sel darah merah [54] seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.

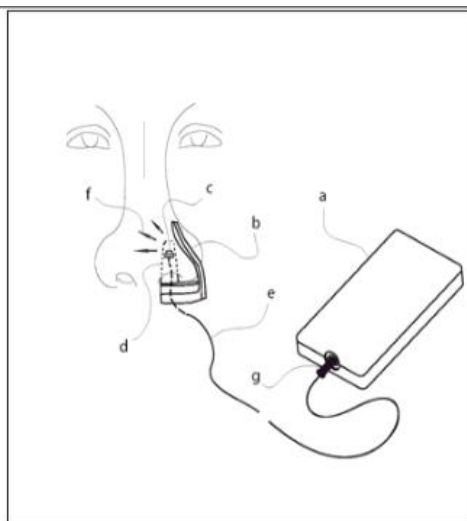
Studi lain [55] menyatakan bahwa muatan membran sel darah merah menjadi jauh lebih negatif dibandingkan sebelum terpapar LILT. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Timon Cheng-Yi Liu *et al.* [54], kedua mekanisme tersebut sudah dibuktikan pada percobaan *in vivo* mampu mengurangi tingginya viskositas darah sebagai langkah tatalaksana seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 1** pada lampiran, sehingga aliran darah dan tekanan sistolik dapat kembali normal dan bisa mengembalikan kondisi penderita hipertensi menuju homeostasis.



Gambar 2. Perubahan yang Signifikan pada Agregat Sel Darah Merah setelah Terapi Menggunakan LILT (Kanan). [55]

3.3 Prospek Implementasi ILILT sebagai Fotobiomodulator Mutakhir

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya bahwa *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* adalah terapi dengan menggunakan efek terapeutik dari cahaya laser yang dipaparkan ke tubuh melalui rongga hidung atau lubang hidung dan memiliki mekanisme kerja yang sama jika diadministrasikan secara intravena. [5] Cara menggunakan terapi intranasal ini adalah dengan menggunakan sebuah alat yang dijepitkan pada hidung dan memasukkan sebagian dari alat ke dalam lubang hidung (**Gambar 3**). Setelah alat dimasukkan, panjang gelombang dari cahaya laser yang ingin dipaparkan ke dalam tubuh bergantung sesuai dengan yang dibutuhkan oleh pasien. [5,56]



Gambar 3. Alat *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)*. [5, 57-59]

ILILT bisa dikatakan efektif dalam mengobati berbagai macam penyakit karena cahaya laser yang dimasukkan, biasanya cahaya merah, dapat masuk melalui rongga hidung menuju tulang-tulang yang sangat tipis yang berada di belakang rongga hidung dan dapat mengirimnya secara mudah sebagai frekuensi pemulihan kepada otak. [57,58,59] Selain itu, terapi ini juga efektif dalam membuat sirkulasi darah yang lebih

sehat karena jaringan-jaringan pada rongga hidung memiliki banyak pembuluh kapiler yang membuat distribusi cahaya merah menjadi lebih mudah dan dapat membuat darah dengan mudah mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh.

Selain itu, terapi intranasal ini dapat mengatasi penyakit hipertensi. Sebuah studi menemukan bahwa dengan memakai terapi Intranasal (ILILT) dengan panjang gelombang 650 nm selama 30 setiap menit sekali sehari selama 10 hari berturut-turut dapat mengatasi penyakit hipertensi pada kelompok yang sudah terkena hipertensi. [58] Terapi ini sangat efektif karena menggunakan panjang gelombang yang kecil sehingga tidak ada efek samping yang cukup serius pada pengguna. [59] Walaupun masih ada efek samping yang dapat dialami oleh pengguna terapi Intranasal (ILILT) seperti kelelahan, sakit kepala, dan tenggorokan yang kering, tetapi biasanya efek-efek samping tersebut hanya muncul pada penggunaan pertama dan tetap bergantung pada kondisi kesehatan pengguna dan jauh lebih aman dibandingkan aplikasi secara intravena yang dapat bersifat invasif terhadap jaringan di sekitarnya. [5]

4. KESIMPULAN

Hipertensi merupakan sindrom kardiovaskular yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah pada arteri secara sistemik dan kronis yang memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi akibat komplikasinya. Sebagai langkah intervensi mutakhir, terapi sinar *Intranasal Low Intensity LASER Therapy (ILILT)* 650 nm pada dosis, waktu intervensi, dan penggunaan yang tepat sudah terbukti efektif menekan hipertensi dengan cara mereduksi viskositas darah dan mencegah aktivasi *NAD(P)H Oxidase (Nox)* sehingga dapat mencegah terjadinya serangkaian tahap yang berkontribusi dalam menyebabkan terjadinya hipertensi dengan efek samping yang minimum sehingga dapat memperbaiki kondisi homeostasis penderita hipertensi.

5. SARAN

Tentunya, hal ini memicu perkembangan ilmu pengetahuan karena dibutuhkan studi dan observasi lebih lanjut untuk mengoptimalkan kinerja dari inovasi ini. Selain itu pendekatan holistik melalui kerja sama dengan pemerintah dan sosialisasi kepada masyarakat sangat dibutuhkan agar inovasi ini dapat segera diterapkan kepada pasien mengingat urgensi yang ditimbulkan oleh hipertensi sangat tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Loscalzo J. Harrison's cardiovascular medicine. 1st ed.
2. Singh M, Mensah G, Bakris G. Pathogenesis and Clinical Physiology of Hypertension. *Cardiology Clinics*. 2010;28(4):545-559.
3. Infodatin 2013
4. Giles T, Materson B, Cohn J, Kostis J. Definition and Classification of Hypertension: An Update. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2009;11(11):611-614.
5. *Nasal Light Therapy*. (2014) (13th ed.). Miami.
6. Hall J, Guyton A. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 1st ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016.
7. Lim T. Edible medicinal and non-medicinal plants. 1st ed. Dordrecht: Springer; 2012.
8. Lohmeier T. Angiotensin II Infusion Model of Hypertension: Is There an Important Sympathetic Component?. *Hypertension*. 2012;59(3):539-541.
9. Pereira M, Souza L, Becari C, et al. Angiotensin II-Independent Angiotensin-(1-7) Formation in Rat Hippocampus: Involvement of Thimet Oligopeptidase. *Hypertension*. 2013;62(5):879-885.
10. Vaidya A, Brown J, Williams J. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones. *Journal of Human Hypertension*. 2015;29(9):515-521.
11. Bissonnette B, Anderson B. *Pediatric Anesthesia: Basic Principles, State of the Art, Future*. 1st ed. People's Medical Publishing House USA Ltd (PMPH); 2011.
12. Maron B, Leopold J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). *Pulmonary Circulation*. 2014;4(2):200-210.
13. Lu H, Cassis L, Kooi C, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen. *Hypertension Research*. 2016;39(7):492-500.
14. Khirzin M, Sukarno S, Yuliana N, et al. Aktivitas Inhibitor Enzim Pengubah Angiotensin (ACE) dan Antioksidan Peptida Kolagen dari Teripang Gama (*Stichopus variegatus*). *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*. 2015;10(1):27.
15. Huang F, Guo J, Zou Z, et al. Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9-infected patients. *Nature Communications*. 2014;5.
16. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Molecular Medicine*. 2010;2(7):247-257.
17. Lai E, Solis G, Luo Z, et al. p47phox Is Required for Afferent Arteriolar Contractile Responses to Angiotensin II and Perfusion Pressure in Mice. *Hypertension*. 2011;59(2):415-420.
18. Nguyen Dinh Cat A, Montezano A, Burger D, et al. Angiotensin II, NADPH Oxidase, and Redox Signaling in the Vasculature. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;19(10):1110-1120.
19. Premer C, Lamondin C, Mitzey A, et al. Immunohistochemical Localization of AT 1a , AT 1b ,



- and AT 2 Angiotensin II Receptor Subtypes in the Rat Adrenal, Pituitary, and Brain with a Perspective Commentary. 2017.
20. El-Benna J, Dang P, Gougerot-Pocidalo M, Marie J, Braut-Boucher F. p47phox, the phagocyte NADPH oxidase/NOX2 organizer: structure, phosphorylation and implication in diseases. *Experimental and Molecular Medicine*. 2009;41(4):217.
 21. Lu J, Mitra S, Wang X, Khaidakov M, and Mehta JL. Oxidative stress and lectin-like ox-LDLreceptor LOX-1 in atherogenesis and tumorigenesis. *Antioxid Redox Signal* 15: 2301–2333, 2011.
 22. BACK M. ESC TEXTBOOK OF VASCULAR BIOLOGY. 1st ed. [S.I.]: Oxford UNIV PRESS; 2017.
 23. Brandes RP and Schroder K. Differential vascular functions of Nox family NAD(P)H oxidases. *Curr Opin Lipidol* 19: 513– 518, 2008.
 24. Jacob C, Jamier V, and Ba LA. Redox active secondary metabolites. *Curr Opin Chem Biol* 15: 149–155, 2011.
 25. Sharma P, Jha A, Dubey R, et al. Reactive Oxygen Species, Oxidative Damage, and Antioxidative Defense Mechanism in Plants under Stressful Conditions. 2017.
 26. Hsieh H, Liu C, Huang B, et al. Shear-induced endothelial mechanotransduction: the interplay between reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO) and the pathophysiological implications. *Journal of Biomedical Science*. 2014;21(1):3.
 27. Poljsak B. Strategies for Reducing or Preventing the Generation of Oxidative Stress. 2017.
 28. Sarti P, Forte E, Mastronicola D, et al. Cytochrome c oxidase and nitric oxide in action: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2012;1817(4):610-619.
 29. Taverne Y, de Wijs-Meijler D, te Lintel Hekkert M, et al. Normalization of Hemoglobin-based Oxygen Carrier-201 Induced Vasoconstriction: Roles of nitric oxide scavenging and endothelin. *Journal of Applied Physiology*. 2017;;jap.00677.2016.
 30. Citterio L, Simonini M, Zagato L et al. Genes Involved in Vasoconstriction and Vasodilation System Affect Salt-Sensitive Hypertension. 2017.
 31. Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2010;109(4):1221-1228.
 32. Chugh G, Lokhandwala M, Asghar M. Altered Functioning of Both Renal Dopamine D1 and Angiotensin II Type 1 Receptors Causes Hypertension in Old Rats. *Hypertension*. 2012;59(5):1029-1036.
 33. 10. Legrand M, Payen D. Understanding urine output in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 2011;1(1):13.
 34. Palmer L, Schnermann J. Integrated Control of Na Transport along the Nephron. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;10(4):676-687.
 35. Saldanha C, Loureiro J, Moreira C, et al. Behaviour of Human Erythrocyte Aggregation in Presence of Autologous Lipoproteins. 2017.
 36. Brust M, Aouane O, Thiébaud M, et al. The plasma protein fibrinogen stabilizes clusters of red blood cells in microcapillary flows. *Scientific Reports*. 2014;4.
 37. LENZ C, REBEL A, WASCHKE K, et al. Blood viscosity modulates tissue perfusion – sometimes and somewhere. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2008;9(4):265-272.



38. Chevalier G, Sinatra S, Oschman J, et al. Earthing (Grounding) the Human Body Reduces Blood Viscosity—a Major Factor in Cardiovascular Disease. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2013;19(2):102-110.
39. Novak P. Cerebral Blood Flow, Heart Rate, and Blood Pressure Patterns during the Tilt Test in Common Orthostatic Syndromes. 2017.
40. Medical Lasers [Internet]. Fda.gov. 2017 [cited 1 April 2017]. Available from: <https://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/SurgicalandTherapeutic/ucm115910.htm>
41. B Cotler H. The Use of Low Level Laser Therapy (LLLT) For Musculoskeletal Pain. *MOJ Orthopedics & Rheumatology*. 2015;2(5).
42. Beckmann K, Meyer-Hamme G, Schröder S. Low Level Laser Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Critical Survey. 2017.
43. Chung H, Dai T, Sharma S, Huang Y, Carroll J, Hamblin M. The Nuts and Bolts of Low-level Laser (Light) Therapy. *Annals of Biomedical Engineering*. 2011;40(2):516-533.
44. Jimenez J, Wikramanayake T, Bergfeld W, et al. Efficacy and Safety of a Low-level Laser Device in the Treatment of Male and Female Pattern Hair Loss: A Multicenter, Randomized, Sham Device-controlled, Double-blind Study. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2014;15(2):115-127.
45. Carroll J. Photomedicine and LLLT Literature Watch. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2011;29(8):589-589.
46. Smith K. MOLECULAR TARGETS FOR LOW LEVEL LIGHT THERAPY. *LASER THERAPY*. 2010;19(3):135-142.
47. Hamblin M. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *Journal of Biophotonics*. 2016;9(11-12):1122-1124.
48. Van Hove C, Van der Donckt C, Herman A, et al. Vasodilator efficacy of nitric oxide depends on mechanisms of intracellular calcium mobilization in mouse aortic smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(3):920-930.
49. T. Halpin S. The Red Blood Cell and Nitric Oxide: Derived, Stimulated, or Both?. *The Open Nitric Oxide Journal*. 2011;3(1):8-15.
50. Vilhjálmsdóttir J, Johansson A, Brzezinski P. Structural Changes and Proton Transfer in Cytochrome c Oxidase. *Scientific Reports*. 2015;5:12047.
51. Hamblin M. The role of nitric oxide in low level light therapy. *Mechanisms for Low-Light Therapy III*. 2008;.
52. Thunemann M. Correlative intravital imaging of cGMP signals and vasodilation in mice. *Frontiers in Physiology*. 2014;5.
53. Chen. Phosphorylation of vasodilator stimulated phosphoprotein is correlated with cell cycle progression in HeLa cells. *Molecular Medicine Reports*. 2010;3(4)
54. Liu T, Cheng L, Su W, Zhang Y, Shi Y, Liu A et al. Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinic Report of Intranasal Low-Intensity Laser Therapy on Vascular Diseases. 2017.
55. Fernandes H, Cesar C, Barjas-Castro M. Electrical properties of the red blood cell membrane and immunohematological investigation. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2011;33(4):297-301.
56. Li, W., Sullivan, M., et al. (2014). Intracerebroventricular Infusion of the (Pro)renin Receptor Antagonist PRO20 Attenuates Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Hypertension. *Hypertension*, 65(2), 352-361.



57. Lim, T. (2010). *Lowering high blood pressure naturally through intranasal light therapy*. Toronto: Medicights Research Inc.
58. Liu, T., Cheng, L., et al. (2012). Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinic Report of Intranasal Low-Intensity Laser Therapy on Vascular Diseases. *International Journal Of Photoenergy*, 2012, 1-5.
59. Lim, Lew. (2013). *The Potential of Intranasal Light Therapy For Brain Stimulation*. Toronto: Medicights Research Inc



LAMPIRAN

BV	Treatment group (n)		Verified statistics		Control group (n)		Verified statistics	
	Before	After	T	P	Before	After	T	P
BV(l)	8.34 ± 1.91	8.15 ± 1.91	0.545	>0.05	6.54 ± 1.75	7.87 ± 1.99	2.735	<0.05
BV(h)	4.23 ± 0.82	3.94 ± 0.74	2.020	<0.05	3.56 ± 0.65	4.02 ± 1.64	1.428	>0.05
PV	1.23 ± 0.02	1.14 ± 0.22	2.233	<0.05	1.23 ± 0.18	1.23 ± 0.01	—	—
HCT	39.88 ± 7.72	41.66 ± 4.79	1.526	>0.05	37.92 ± 6.04	38.55 ± 6.52	0.388	>0.05
RV(l)	17.35 ± 4.03	15.24 ± 2.82	3.323	<0.01	14.09 ± 3.26	16.88 ± 4.04	2.944	<0.01
RV(h)	6.99 ± 0.75	6.63 ± 0.55	2.120	<0.05	6.27 ± 1.17	7.21 ± 1.54	2.662	<0.05
RBCA	2.15 ± 0.41	1.95 ± 0.24	3.263	<0.01	1.77 ± 0.35	1.92 ± 0.23	1.961	>0.05

BV: blood viscosity, WBV: Whole blood viscosity, PV: plasma viscosity at low shear rate (3/s), RV: redox viscosity, RBCA: red blood cell aggregation, HCT: hematocrit, h: high shear rate at 200/s, l: low shear rate at 3/s.

Tabel 1. Hubungan Antara Penurunan Viskositas Darah ($P < 0.05$), Viskositas Plasma ($P < 0.05$) dan Berkurangnya Agregat dari Sel Darah ($P < 0.01$) Secara Signifikan setelah Terapi menggunakan LILT. ^[55]