

**TESIS**

**PENGARUH PERENDAMAN KAKI DALAM CAMPURAN AIR DAN  
KARBONDIOKSIDA TERHADAP PERUBAHAN LAJU ALIRAN  
DARAH DAN KADAR VCAM-1 (*VASCULAR CELL ADHESION  
MOLECULE-1*) PADA PENDERITA GAGAL GINJAL**

***THE EFFECT OF FOOT BATHING INTO CO<sub>2</sub> RICH WATER TOWARD  
THE CHANGING OF VALUE OF THE BLOOD FLOW AND THE  
VCAM-1 (*VASCULAR ADHESION MOLECULE-1*)  
ON PEOPLE WITH KIDNEY DISEASE***

Disusun dan diajukan oleh

**ANNISA SUWAHRU  
P062182006**



Kepada

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PENGARUH PERENDAMAN KAKI DALAM CAMPURAN AIR DAN  
KARBONDIOKSIDA TERHADAP PERUBAHAN LAJU ALIRAN  
DARAH DAN KADAR VCAM-1 (*VASCULAR CELL ADHESION  
MOLECULE-1*) PADA PENDERITA GAGAL GINJAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Megister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

ANNISA SUWAHRU

Kepada

PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PERENDALAM KAKI DALAM CAMPURAN AIR DAN KARBON  
DIOKSIDA TERHADAP PERUBAHAN LAJU ALIRAN DARAH DAN KADAR  
VCAM-1 (*VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1*) PADA PENDERITA  
GAGAL GINJAL

ANNISA SUWAHRU

P062182006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas  
Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 08-Januari-2021 dan  
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
Nip. 196711031998021001

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. Irawan Yusuf, Ph.D  
Nip. 195702111986011001

Ketua Program Studi,

Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc  
Nip.197701212003122003

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana,



Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc  
Nip. 196703081990031001

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Annisa Suwahru  
NIM : P062182006  
Program Studi : Ilmu Biomedik – Konsentrasi Fisiologi  
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Pengaruh Perendaman Kaki dalam Campuran Air dan Karbondioksida Terhadap Perubahan Laju Aliran Darah dan Kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) pada Penderita Gagal Ginjal

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Januari 2021

Yang menyatakan,



Annisa Suwahru

## PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dengan segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya yang telah dianugerahkan. Shalawat dan salam juga tak lupa dihaturkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga dan para sahabatnya. Ucapan syukur yang tak terhingga bagi penulis karena atas perkenan-Nya jumlah penulis dapat merampungkan tesis berjudul “Pengaruh Perendaman Kaki Dalam Campuran Air Dan Karbondioksida Terhadap Perubahan Nilai Aliran Darah Dan Kadar Vcam-1 (*Vascular Adhesion Molecule-1*) Pada Penderita Gagal Ginjal”.

Secara khusus, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang turut memberikan dukungan selama proses penyelesaian tesis penelitian ini:

1. Ibunda **Dra. Hj. Masniati Massagoni, MM.**, dan ayahanda **Drs. H. Suwahru**, yang telah mengasuh, membesarkan, mendidik, dan memberikan semangat serta doa disetiap langkah perjalanan hidup penulis. Tak ada kata yang pantas untuk mengucapkan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada beliau.
2. Adik-adikku **Muh. Ayub Suwahru S.IP.**, **Afifah Suwahru**, dan **Muh. Akmal Suwahru** yang tiada henti-hentinya memberi dukungan dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
3. Ibu **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu M.A.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis serta memberikan fasilitas untuk mendukung proses akademik dalam menempuh pendidikan Program Magister di Universitas Hasanuddin
4. Bapak **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin serta segenap karyawan Program Pascasarjana yang telah memberikan bantuan dalam proses penyelesaian tesis ini
5. Ibu **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik, Bapak **dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed Sc, Ph.D.**, sebagai Ketua Konsentrasi Fisiologi Program Studi Ilmu Biomedik serta Dosen-

dosen Konsentrasi Fisiologi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberi kemudahan perizinan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dan ilmu-ilmu yang sangat bermanfaat bagi peneliti.

6. Bapak **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.**, selaku Ketua Komisi Penasehat dan Bapak **Prof. Dr. Irawan Yusuf, Ph.D.**, selaku Anggota Penasehat yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan arahan, bimbingan, sumbangsih pemikiran, motivasi serta dukungan moril yang baik dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini
7. Bapak **dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed Sc, Ph.D.**, Bapak **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA.,DFM.**, Bapak **Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K),FIHA.**, dan Ibu **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD,KGH, Sp.GK, M.Kes.**, atas kesediannya menjadi Penguji yang juga telah meluangkan waktu dalam memberikan arahan dan masukan, serta kesediaannya berbagi pengalaman dan ilmu dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini
8. Sahabat terbaik yang selalu mendukung, membantu dan mendengar keluh kesahku selama ini **Hamria Pratiwi, S.Pd.**, serta teman-teman **TWG-CREANS** yang tidak dapat disebut satu-persatu terima kasih telah memberi semangat dalam penelitian ini.
9. Rekan-rekan mahasiswa **Ilmu Biomedik Angkatan 20182** yang senantiasa meluangkan waktu untuk memberikan dorongan dan bantuan.
10. Kakak **Andi Rizky Arbaim Hasyar, S.Ft.,Physio** terimakasih atas segala masukan dan bantuanya yang begitu banyak sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian sebagai tugas akhir dalam meraih master, saudari **Yammar, S.Kep** yang telah banyak membantu dan juga sebagai parner dalam penelitian ini dan tak lupa pula kepada adik **Ainun Sakinah Durhan, S.Sos., M.Si** yang telah membantu dalam pengurusan berkas ujian beserta kakak **Handayani** selaku pembimbing kami di lab HumRC terima kasih atas bimbinganya selama kami melakukan penelitaian di lab.

11. Semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Akhir kata, penulis hanyalah manusia biasa yang tak luput dari salah dan khilaf. Penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya bila ada kesalahan dan hal yang kurang berkenan dihati. Penulis juga menyadari bahwa penulisan tesis ini banyak kekurangannya, kelemahan dan masih jauh dari kesempurnaan. Karna itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga tesis ini bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, Januari 2021

ANNISA SUWAHRU

## DAFTAR ISI

<b>SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>A. Latar Belakang Masalah</b> .....	<b>1</b>
<b>B. Rumusan Masalah</b> .....	<b>5</b>
1. Masalah Utama .....	5
2. Sub Masalah Penelitian .....	5
<b>C. Tujuan Penelitian</b> .....	<b>6</b>
1. Tujuan Umum .....	6
2. Tujuan Khusus.....	6
<b>D. Manfaat Penelitian</b> .....	<b>6</b>
1. Manfaat Pengembangan Ilmu .....	6
2. Manfaat Aplikatif .....	7
<b>E. Ruang Lingkup Penelitian</b> .....	<b>7</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
<b>A. Tinjauan Umum Tentang Perendaman dengan Campuran     Air dan Karbondioksida</b> .....	<b>8</b>
1. Air Terhadap Pembuluh Darah .....	9
2. Karbon Dioksida Terhadap Pembuluh Darah.....	9
3. Campuran Air dan Karbon Dioksida Terhadap Pembuluh Darah.....	10
<b>B. Tinjauan Tentang Peningkatan Aliran Darah</b> .....	<b>11</b>
1. Struktur Pembuluh Darah .....	11
2. Komponen Dinding Pembuluh Darah .....	15
3. Fisiologi Pembuluh Darah .....	16

<b>C. Tinjauan Tentang Molekul Adhesi dan VCAM-1 (<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>)</b> .....	<b>22</b>
1. Tinjauan Tentang Molekul Adhesi .....	22
2. Tinjauan Tentang VCAM-1 ( <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i> ) .....	24
3. Fungsi VCAM-1 ( <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i> ) .....	25
<b>D. Bicarbonat CREA (BC – 2000)</b> .....	<b>28</b>
<b>E. Laser Doppler Flowmetry JMS</b> .....	<b>31</b>
<b>F. Kerangka Teori</b> .....	<b>33</b>
<b>G. Kerangka Konseptual</b> .....	<b>34</b>
<b>H. Hipotesis Penelitian</b> .....	<b>34</b>
<b>I. Definisi Operasional Variabel</b> .....	<b>35</b>
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>36</b>
<b>A. Rencana Penelitian</b> .....	<b>36</b>
<b>B. Lokasi dan Waktu</b> .....	<b>37</b>
<b>C. Populasi</b> .....	<b>37</b>
<b>D. Sampel dan Teknik Pengambilan Sambil</b> .....	<b>37</b>
1. Sampel Penelitian .....	37
2. Teknik Pengambilan Sampel .....	38
<b>E. Instrumen Pengumpulan Data</b> .....	<b>38</b>
<b>F. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik</b> .....	<b>40</b>
1. Izin Penelitian .....	40
2. Kelaikan Etik .....	40
<b>G. Teknik Pengumpulan Data</b> .....	<b>40</b>
<b>H. Prosedur Kerja</b> .....	<b>41</b>
1. Perendaman Kaki Campuran Air dan Gas CO <sub>2</sub> (Kelompok Kasus) .....	41
2. Perendaman Kaki dengan Air Tanpa Pemberian CO <sub>2</sub> (Kelompok Kontrol) .....	43

3. Pemeriksaan Kadar <i>Vascular Adhesion Molecule 1</i> (VCAM-1) .....	45
<b>I. Alur Penelitian .....</b>	<b>48</b>
<b>J. Rencana Pengolahan dan Analisa Data.....</b>	<b>49</b>
1. Pengolahan Data .....	49
2. Analisa Data .....	50
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>51</b>
<b>A. Hasil Penelitian .....</b>	<b>51</b>
1. Karakteristik Respoden Penelitian.....	51
2. Laju Aliran Darah .....	52
3. Kadar VCAM-1 .....	55
<b>B. Pembahasan .....</b>	<b>56</b>
1. Pengaruh CO <sub>2</sub> terhadap perubahan Aliran Darah .....	57
2. Jumlah Kadar VCAM-1 ( <i>Vascular Adhesion Molecule 1</i> ) .....	62
<b>C. Keterbatasan Penelitian .....</b>	<b>65</b>
<b>BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>66</b>
<b>A. Kesimpulan.....</b>	<b>66</b>
<b>B. Saran .....</b>	<b>66</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>67</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>72</b>

## GAMBAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Respoden.....	51
--	----

Tabel 4.2. Perubahan Laju Aliran Darah Berdasarkan Uji <i>Wilcoxon</i> .....	
Tabel 4.3. Perubahan Laju aliran darah berdasarkan uji <i>Mann-Whitney</i> .....	54
Tabel 4.4. Kadar VCAM-1 berdasarkan uji <i>Wilcoxon</i> .....	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Vasokonstriksi.....	14
Gambar 2.2. Vasodilatasi.....	14
Gambar 2.3. Gambaran PAD dimana terjadi stenosis atau oklusi pada pembuluh arteri perifer akibat aterosklerosis.....	22
Gambar 2.4. Molekul adhesi terlibat dalam adhesi sel endotel leukosit (C. Krieglstein, 2002) .....	24
Gambar 2.5. Skema paradigma multistep leukosit dengan Cell Adhesi Molekul.....	25
Gambar 2.6. Penggabungan Air dan CO <sub>2</sub> dalam Bicarbonat CREA (JSC CO., 2013) .....	29
Gambar 2.7. Efek Bicarbonat CREA terhadap peningkatan suhu inti tubuh (JSC CO., 2013) .....	29
Gambar 2.8. Perubahan Aliran darah disebabkan oleh perendaman (JSC CO., 2013).....	30
Gambar 2.9. Contoh proses penyembuhan pasien ASO efek perendaman.....	30
Gambar 2.10. Kerangka Teori .....	33
Gambar 2.11. Kerangka Konsep .....	34
Gambar 4.1. Perubahan Laju Aliran Darah.....	54

## ABSTRAK

**ANNISA SUWAHRU.** *Pengaruh Perendaman Kaki dalam Campuran Air dan Karbondioksida Terhadap Perubahan Laju Aliran Darah dan Kadar VCAM-1 (Vascular Adhesion Molecule-1) pada Penderita Gagal Ginjal (dibimbing oleh Irfan Idris dan Irawan Yusuf)*

Gagal ginjal dapat menyebabkan disfungsi endotel dengan memicu gangguan pada pembuluh darah dan peningkatan Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) sehingga menyebabkan penurunan aliran darah di vaskuler. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji perbedaan laju aliran darah dan kadar VCAM-1 pada kelompok yang diberikan perendaman kaki dengan air berkarbondioksida (CO<sub>2</sub>) dibandingkan dengan kelompok yang diberikan perendaman kaki dengan air tawar.

Sebanyak 30 pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis dipilih secara purposive sampling dan dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama terdiri atas delapan belas subjek yang diberi perlakuan perendaman kaki dalam campuran air CO<sub>2</sub> (1.300 ppm) dan kelompok kedua terdiri atas dua belas subjek diberi perlakuan perendaman kaki dengan air tawar, masing-masing pada suhu 37-38°C dengan perendaman kedua kaki setinggi sendi lutut. Penelitian dilakukan selama 4 pekan dengan mengukur aliran darah menggunakan Laser Doppler flowmetry (LDF) dibagian dorsal kaki saat perendaman (10 menit) di hari 1, dilanjutkan dengan pengukuran aliran darah saat perendaman (10 menit) di hari 28. Sampel darah diambil setelah perendaman di hari 1 dan di hari 28 untuk pemeriksaan kadar VCAM1 dengan metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan aliran darah perifer saat perendaman di hari 1 pada kelompok perendaman air berkarbondioksida lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok perendaman air tawar ( $p > 0,05$ ) dan setelah empat pekan prosedur perendaman kaki dilakukan, di hari 28 terjadi penurunan aliran darah perifer pada kedua kelompok, tetapi penurunan yang terjadi pada perendaman air berkarbondioksida lebih sedikit dibandingkan dengan perendaman air tawar ( $p < 0,05$ ). Kadar VCAM-1 dari hari 1 ke hari 28 pada kelompok perendaman air berkarbondioksida menurun sedangkan pada kelompok perendaman air tawar terjadi peningkatan ( $p > 0,05$ ).

Sebagai kesimpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa penerapan perendaman air berkarbondioksida cenderung memperbaiki laju aliran darah dan dapat menurunkan kadar VCAM-1 pada penderita gagal ginjal.

**Kata kunci:** *karbondioksida, perendaman kaki, aliran darah, vascular adhesion molecule-1, gagal ginjal.*

 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : 28.12.2020	

## ABSTRACT

**ANNISA SUWAHRU.** *The Effect of Foot Immersion in a Mixture of Water and Carbon Dioxide on Changes in Blood Flow Rate and VCAM-1 (Vascular Adhesion Molecule-1) Levels in Patients with Kidney Failure* (supervised by **Irfan Idris** and **Irawan Yusuf**)

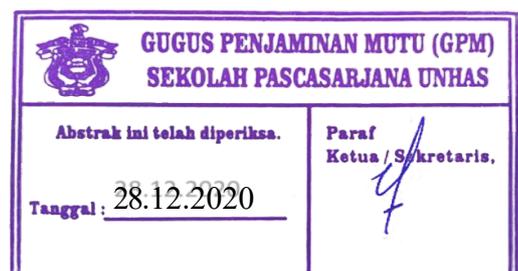
Kidney Disease can cause endothelial dysfunction by triggering disturbances in blood vessels and an increase in Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), which causes a decrease in blood flow in the vascular system. This study examines the differences in blood flow rate and VCAM-1 levels in the group given foot immersion with carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) water compared to the group given foot immersion with fresh water.

Thirty kidney disease patients undergoing hemodialysis were selected by purposive sampling and divided into two groups. The first group consisted of eighteen subjects treated with foot immersion in CO<sub>2</sub> water (1,300 ppm). The second group consisted of twelve subjects treated with foot immersion in freshwater, each at 37-38°C with both feet' immersion at the knee joint. The study was carried out for four weeks by measuring blood flow using a Laser Doppler flowmetry (LDF) on the dorsal side of the leg immersion (10 minutes) on day 1, followed by measuring blood flow during immersion (10 minutes) on day 28. Blood samples were taken after immersion on the first day and on the last day to check VCAM-1 levels by the ELISA method.

The results showed that the peripheral blood flow at immersion on day 1 in the carbon dioxide water immersion group was higher than the freshwater immersion group ( $p > 0.05$ ) and after four weeks of foot immersion procedure, on day 28 there was a decrease in peripheral blood flow on both group, but the decrease in carbon dioxide water immersion was less than that of fresh water ( $p < 0.05$ ). VCAM-1 levels from day 1 to day 28 in the carbon dioxide water immersion group decreased, while in the fresh water immersion group there was an increase ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, this study shows that the application of carbonated water immersion tends to improve blood flow rate and can reduce VCAM-1 levels in patients with kidney disease.

**Keyword:** *carbondioxide, foot immersion, blood flow, vascular adhesion molecule-1, kidney disease*



# **BAB I PENDAHULUAN**

## **A. Latar Belakang Masalah**

Sistem sirkulasi adalah sistem yang berperan terhadap homeostasis dengan fungsi sebagai sistem pengangkut di tubuh, terdiri dari jantung, pembuluh darah, dan darah. Pembuluh darah sebagai wadah untuk mentranspor dan mengangkut darah yang telah dipompa oleh jantung, beserta oksigen yang dibutuhkan oleh tubuh, nutrisi hasil dari sistem pencernaan dan metabolisme, pembuangan zat sisa, dan penghantar sinyal hormon (Sherwood, 2013).

Pembuluh darah terdiri atas arteri besar, arteriol, kapiler, venula dan vena. Dinding arteri dan vena biasanya mengandung tiga lapisan konsentrik atau tunika, lapisan terdalam adalah tunika intima. Lapisan ini terdiri dari sel epitel selapis gepeng disebut endotel (endothelium) (Green, Maiorana, O'Driscoll, & Taylor, 2004).

Sel endotel vaskuler memiliki fungsi yang sangat penting untuk biologi vaskuler, sehingga endothelium mewujudkan berbagai fungsi homeostatis. Sel Endotel juga berperan dalam mengatur aliran darah (Rajendran et al., 2013). Sebagai pengontrol keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi pada pembuluh darah, ketika keseimbangan ini terganggu atau disfungsi endotel maka akan terjadi peradangan, thrombosis, vasokonstriksi dan lesi aterosklerosis (Nishiyama, Zhao, Wray, & Richardson, 2019).

Selama disfungsi endotel dan inflamasi terkait aterosklerosis terdapat *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), VCAM-1 adalah molekul adhesi yang termasuk dalam imunoglobulin yang diekspresikan pada sel endotel teraktivasi (Ley & Huo, 2001). VCAM-1 ditemukan memiliki selektif adhesi untuk leukosit monokuler dan limfosit yang mengakibatkan penurunan lesi aterosklerosis (Durand & Gutterman, 2013). Menurut Papayianni *et al.*, (2002) VCAM-1 merupakan biomarker yang dapat diukur untuk melihat potensial terjadinya aterosklerosis. VCAM-1 adalah sebuah penanda terjadinya inflamasi pada sel endotel.

Disfungsi endotel juga berkaitan dengan sebagian besar penyakit kardiovaskuler, seperti hipertensi dan aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan kondisi pembuluh darah yang mengalami penyempitan maupun pengerasan penyebab tersering terjadinya Penyakit Arteri Perifer (Yang *et al.*, 2017). Aterosklerosis bisa menyerang pembuluh arteri koroner dan pembuluh arteri perifer. Tidak jarang Penyakit Arteri Perifer dikaitkan dengan Gagal Ginjal Kronis dimana memiliki pathogenesis yang sama (Gimbrone & Garcia-Cardena, 2016). Pada gagal ginjal dan penyakit arteri perifer hampir universal, serta terdapat komplikasi kardiovaskular. Sejauh ini, terdapat beberapa penelitian yang dikhususkan untuk gangguan endotelium pada pasien hemodialisis (Rajendran *et al.*, 2013).

Pada kasus penyakit arteri perifer terjadi penurunan aliran darah di karenakan terjadinya kekakuan pada dinding pembuluh darah (Cinar, Senyol, & Duman, 2001). Penurunan aliran darah salah satunya

disebabkan karena terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh darah (Nishiyama et al., 2019).

Untuk dapat meningkatkan aliran darah tersebut, salah satu terapi yang digunakan dalam dunia kesehatan adalah terapi dengan menggunakan karbondioksida (Irie et al., 2005). Sifat kimia dari karbondioksida yang bertindak langsung pada pembuluh darah kulit sehingga menyebabkan vasodilatasi (Nasermoaddeli & Kagamimori, 2005).

Karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) berdifusi melintasi dinding pembuluh darah untuk meningkatkan  $\text{PCO}_2$  lokal dari otot pembuluh darah, mengurangi pH cairan ekstraseluler, dan menghasilkan vasodilatasi yang menyebabkan peningkatan aliran darah (Traystman, 2017). Peningkatan aliran darah ini di mediasi oleh peningkatan NO yang terjadi ketika saturasi oksigen meningkat oleh peningkatan  $\text{PCO}_2$  melalui reduksi proses ekstraksi oksigen dari darah dan memudahkan pelepasan oksigen (Izumi et al., 2015)

Di Negara Eropa dan beberapa negara lainnya menggunakan terapi spa  $\text{CO}_2$  dalam pengobatan gangguan vesikuler perifer (Sakai et al., 2011). Khususnya di Negara Eropa telah bertahun-tahun menggunakan mata air alami yang mengandung setidaknya 1.000 mg/L  $\text{CO}_2$  ( $\text{CO}_2$ -air) untuk mengobati berbagai penyakit, terapi dengan cara ini memberikan keuntungan besar melalui efek vasomotor lokal tanpa menginduksi hemodinamik sistemik (Sato, Kanikowska, & Iwase, 2009). Namun balnoterapi ini memiliki kekurangan yaitu sulitnya mendapatkan sumber mata air panas dengan konsentrasi karbon dioksida tinggi

Pada tahun 2016, Ogoh *et al.* melakukan penelitian pula untuk mengetahui efek akut pembuluh darah terhadap perendaman tungkai bawah pada air bikarbonat. Penelitian ini dilakukan di *Sapporo Medical University*, Hokkaido, Japan. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi ini dapat digunakan untuk meningkatkan fungsi endothelial dengan memberikan efek vasodilatasi pada pembuluh darah dengan lebih sedikit tekanan panas, sedangkan terapi perendaman tungkai bawah pada air hangat tanpa CO<sub>2</sub> tidak meningkatkan *Flow Mediated Dilatation (FMD)* dan membutuhkan peningkatan suhu hingga 43°C untuk menyebabkan peningkatan *Skin Blood Flow*.

Saat ini Jepang telah dikembangkan suatu alat CREA (Bicarbonated BC – 2000. Jesc Co. Ltd). Alat ini didesain untuk mencampur air dan karbon dioksida secara perlahan-lahan untuk menghasilkan larutan bikarbonat dengan konsentrasi tinggi. Terapi dengan menggunakan larutan ini telah digunakan sebagai terapi pada pasien aterosklerosis obliterans dengan ulkus di kaki dan hasilnya setelah perendaman kaki dengan frekuensi 1x sehari selama 1 tahun terjadi penyembuhan luka ulkus tanpa dilakukan amputasi

Pada penelitian-penelitian sebelumnya terapi perendaman tungkai bawah pada campuran air hangat dan karbondioksida (air bikarbonat), diketahui memberikan pengaruh terhadap laju aliran darah melalui vasodilatasi pembuluh darah, namun pada penelitian sebelumnya tidak diteliti biomarker apa yang mempengaruhi terhadap hal tersebut.

Jadi atas dasar inilah, pada penelitian ini peneliti akan meneliti sejauh mana perendaman kaki pada campuran air dan karbon dioksida mempengaruhi perubahan laju aliran darah melalui penilaian kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule – 1*).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, diajukan masalah penelitian sebagai berikut :

### **1. Masalah utama**

Apakah ada pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan karbondioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) pada penderita gagal ginjal?

### **2. Sub masalah penelitian**

- a. Apakah ada perbedaan laju aliran darah selama perendaman kaki pada penderita gagal ginjal dengan pemberian air berkarbondioksida dan pemberian air tawar?
- b. Apakah ada perbedaan kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) pada penderita gagal ginjal dengan pemberian air berkarbondioksida dan pemberian air tawar?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) pada penderita gagal ginjal.

#### **2. Tujuan khusus**

- a. Mengukur serta mengkaji perbedaan laju aliran darah dan saat perendaman kaki dengan pemberian air berkarbondioksida dan pemberian air tawar pada penderita gagal ginjal.
- b. Mengukur serta mengkaji perbedaan kadar VCAM-1 setelah perendaman kaki pada penderita gagal ginjal dengan pemberian air berkarbondioksida dan pemberian air tawar.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### **1. Manfaat pengembangan ilmu**

Hasil peneliti ini diharapkan mampu memperkaya khasanah ilmu pengetahuan atau bahan acuan bagi peneliti dalam memahami tentang pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan karbon dioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule – 1*).

## 2. Manfaat aplikatif:

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan konsep teoritis sebagai bahan referensi dan sumber bacaan untuk menambah wawasan, pengetahuan pembaca dan dapat dijadikan sebagai intervensi dalam peningkatan aliran darah pada penderita gagal ginjal untuk penyembuhan gangguan mikrosirkulasi serta terapi relaksasi.

### E. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental upaya untuk melihat adanya pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan karbondioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) pada penderita gagal ginjal oleh karena hal tersebut perlu adanya batasan batasan penelitian sebagai berikut :

1. Dengan melakukan perekaman laju aliran darah selama perendaman kaki dalam air yang berkarbondioksida dan perendaman kaki dalam air tawar pada penderita gagal ginjal.
2. Dengan melakukan pengukuran kadar VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) setelah perendaman kaki dalam air yang berkarbondioksida dan perendaman kaki dalam air tawar pada penderita gagal ginjal.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Umum Tentang Perendaman Dengan Campuran Air dan Karbon Dioksida**

##### **1. Air terhadap pembuluh darah**

Adanya disfungsi yang terjadi terhadap endothelium tidak terlepas dari peran reaksi peningkatan mortalitas serta morbiditas kardiovaskular. Disfungsi tersebut diinformasikan dapat diperbaiki dengan pemberian beberapa terapi. Diantaranya adalah dengan melakukan terapi air hangat dengan suhu 38°C – 40°C yang di laporkan dapat meningkatkan aliran darah dengan pengukuran menggunakan *flow-mediated dilation* (FMD) hingga memberi efek peningkatan vasodilatasi pembuluh darah yang difasilitasi oleh endothelium dengan menggunakan tekanan panas (Ogoh et al., 2016).

Tubuh manusia terhadap perendaman didalam air terindikasi memiliki efek pada fungsi tubuh yang berasal dari sifat alami dan sifat kimia air baik secara perlahan maupun secara spontan, respon tubuh tersebut diperantarai oleh kulit masuk kedalam lingkungan internal tubuh, hal ini mempengaruhi fungsi tubuh baik pada saat melaksanakan latihan maupun saat tubuh sedang beristirahat (Alexiou, 2014).

Vasodilatasi serta meningkatnya suhu tubuh diakibatkan oleh reseptor panas yang distimulasi oleh temperatur air yang tinggi, hal

tersebut berbeda dengan proporsi jaringan lemak serta ketebalan pada lipatan kulit yang berpengaruh pada pertukaran suhu panas air terhadap lapisan kulit. Berbeda dengan stimulasi reseptor dingin yang ada pada kulit oleh suhu air rendah hingga mengakibatkan angiospasmе (Alexiou, 2014).

Keterkaitan antara pusat regulasi suhu serta adaptasi pogoherifer yang berlangsung sepanjang interval stimulasi panas dengan meningkatnya fungsi endotel yang disebabkan oleh terapi termal (Green et al., 2004). Dengan endotelium nitrat oksida sintase (eNOS) yang mengalami peningkatan. (Kihara et al., 2002), atau dengan kontribusi menurunnya stress oksidatif terhadap peningkatan bioavailabilitas NO (*Nitrit Oxide*) dan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) (Inoue, Takemoto, Chishaki, Ide, & Nishizaka, 2012).

## **2. Karbon dioksida terhadap pembuluh darah**

Secara visualisasi Karbon Dioksida (CO<sub>2</sub>) merupakan gas yang tidak tampak diudara ,serta tidak memiliki bau (Cho K.J. 2013). Penggunaan CO<sub>2</sub> sebagai gambaran medis dan pengembangannya dieksplorasi serta diuji pada hewan coba, pencitraan yang dikembangkan pada hewan coba tersebut menunjukkan bahwa CO<sub>2</sub> aman serta dapat ditoleransi dengan baik pada vena perifer namun harus disertai teknik dan pemahaman menyeluruh tentang sifat fisik CO<sub>2</sub> untuk menghindari terjadinya kontaminasi udara (Kyung, 2013).

Pada latihan fisik yang dilakukan manusia terjadi vasodilatasi pembuluh darah pada otot yang aktif dikarenakan kenaikan suhu tubuh, kadar CO<sub>2</sub> yang juga meningkat dan asam laktat serta kekurangan oksigen (Andi, Afriwardi and Detty, 2016).

Paparan gas CO<sub>2</sub> terhadap kulit sebagai terapi berefek pada aliran darah femoral, tekanan tibialis, dan *transcutaneous oxygen tensions* tcPO<sub>2</sub> (Savin et al., 1995).

### **3. Campuran air dan karbon dioksida terhadap pembuluh darah**

Pengobatan penyakit hipertensi dan penyakit arteri perifer di Eropa telah memanfaatkan perendaman campuran air dan karbon dioksida (Nishimura et al., 2003). Bahkan pada pembuktian dunia medis melalui teknik pencitraan pada hewan coba mendapatkan hasil yang signifikan tentang CO<sub>2</sub> dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh dengan memperhatikan teknik dan pemahaman sifat CO<sub>2</sub> dengan baik (Cho, 2015).

CO<sub>2</sub> yang larut dalam air H<sub>2</sub>O membentuk asam karbonat (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dalam jumlah sedikit dan terurai dengan sangat cepat sesuai kondisi suhu serta tekanan di sekitarnya, namun asam tersebut terdisosiasi dengan sangat cepat dalam kondisi berair hingga menjadi bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) dan H<sup>+</sup>, oleh karena itu asam karbonat tidak akan bertahan dalam waktu yang lama. H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> memainkan peran penting dalam siklus karbon global dan dalam sistem yang mengandung karbonat biologis (Wang et al., 2016).

Berdasarkan sifat kimia saat masuk ke aliran darah Karbon Dioksida ( $\text{CO}_2$ ) menyatu dengan air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) pada penyatuan ini menghasilkan asam karbonat ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) (Kyung, 2013).

Perendaman anggota tubuh dengan memanfaatkan campuran air dan karbondioksida dapat memberikan efek signifikan pada penurunan suhu inti tubuh, termal, serta terjadi peningkatan aliran darah kekulit (Nishimura et al., 2003).

Aktivitas  $\text{CO}_2$  dalam perendaman campuran air dan karbon dioksida adalah vasodilatasi kutaneus, hal tersebut disebabkan oleh peningkatan  $\text{PCO}_2$  atau penurunan  $\text{PO}_2$  dalam darah (Takashi, Moor, & Koss, 1989). Terjadinya vasodilatasi kutaneus juga terjadi karena aktivitas  $\text{CO}_2$  dalam air karbon dioksida berdifusi melalui kulit ke jaringan subkutaneus (Nishimura et al., 2003). Melalui perendaman air karbon dioksida maka terjadi infiltrasi perkutaneus 30ml/menit/m<sup>2</sup> sehingga terjadi perubahan gradient (B. R. Hartmann, Bassenge, Hartmann, & Hartmann, 1997).

## **B. Tinjauan Tentang Peningkatan Aliran Darah**

### **1. Struktur pembuluh darah**

Pada sistem vaskuler Yang saling terkait yaitu melalui sirkulasi bagian jantung sebelah kanan memompa darah ke paru dan melalui sirkulasi sistemik jantung kiri memompa darah ke semua jaringan tubuh lainnya. Pada kedua sistem merupakan alur transportasi darah

dimulai dari jantung keseluruh jaringan dan kemudian akan kembali ke jantung. Melalui sistem vaskular kontraksi ventrikel memberikan tenaga sebagai pendorong agar darah dapat mengalir. Darah yang teroksigenasi didistribusikan oleh Arteri dari sisi kiri jantung keseluruh jaringan sementara darah yang teroksigenasi dari jaringan ke sisi kanan jantung diangkut oleh vena. sistem arteri dan vena dihubungkan oleh pembuluh darah kapiler yang terletak di antara jaringan dan juga sebagai tempat pertukaran nutrisi dan sisa metabolisme, Arteriol dan venul yang terletak disebelah kapiler, bersama dengan kapiler, menyusun sirkulasi mikro. Sistem limfa melengkapi fungsi system sirkulasi. Pembuluh limfa mengangkut limfa (cairan serupa plasma) dan cairan jaringan (mengandung protein kecil, sel, debris jaringan) dari ruang interstisial ke sistem vena (Chen et al., 2013).

Pembuluh darah terdiri atas empat jenis, yaitu arteri, arteriol vena, dan kapiler (Sherwood, 2013).

a. Arteri

Memiliki struktur dinding yang tebal, sangat elastik, dan memiliki radius yang besar. Arteri memiliki fungsi sebagai reservoir tekanan untuk menghasilkan gaya pendorong bagi darah ketika jantung dalam keadaan relaksasi, selain itu arteri juga berfungsi sebagai saluran transit-cepat bagi darah dari jantung ke berbagai organ tubuh melalui cabangnya yang berdiameter 25mm (1 inchi). Arteri terdiri beberapa cabang dan cabang itu dibagi bagi lagi

menjadi pembuluh darah yang lebih kecil, arteri dan arteriol yang berukuran 4mm (0,16 inchi ) yang mengalirkan darah sampai mencapai jaringan. Didalam jaringan, pembuluh darah terbagi lebih lanjut, mencapai diameter yang lebih kecil, kira kira 30 mikrometer yang dinamakan arteriole.

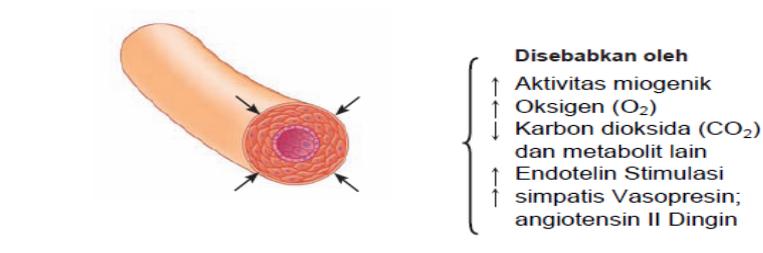
#### 1) Arteriol

Arteriol adalah pembuluh resistensi utama di bagian vaskular karena memiliki jari-jari yang cukup kecil menghasilkan resistensi yang lumayan besar terhadap aliran darah. Arteriol memiliki dinding yang sangat berotot, persarafan yang lengkap dan memiliki radius yang kecil.

Mekanisme yang berperan dalam penyesuain resistensi arteriol adalah:

##### a) Vasokonstriksi:

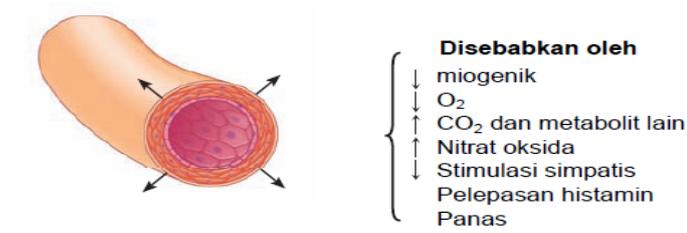
Vasokonstriksi adalah suatu keadaan dimana terjadinya peningkatan kontraksi otot polos sirkular di dinding arteriol sehingga pembuluh darah menyempit dan aliran darah menurun. Vasokonstriksi disebabkan oleh aktivitas miogenik meningkat, oksigen meningkat, karbondioksida menurun, stimulasi endotelium meningkat, simpatis vasopresin meningkat dan terjadi pada saat suhu dingin.



**Gambar 2.1.** Vasokonstriksi

#### b) Vasodilatasi

Vasodilatasi adalah suatu keadaan dimana terjadi penurunan kontraksi otot polos sirkular dinding arteri yang menyebabkan penurunan resistensi dan peningkatan aliran darah. Vasodilatasi disebabkan oleh aktivitas miogenik menurun, oksigen menurun, karbondioksida meningkat, NO (Nitrat Oksida) meningkat, simpatis vasopresin menurun dan terjadi pada saat suhu panas.



**Gambar 2.2.** Vasodilatasi

#### b. Vena

Vena adalah pembuluh darah yang mengalirkan darah kembali ke jantung atau berfungsi sebagai reservoir darah. Dinding vena berbeda dengan dinding arteri, dimana dinding vena lebih tipis, lebih sedikit ototnya, lebih mudah teregang memiliki radius

yang besar dan jumlah vena dalam tubuh berkisar sekitar beberapa ratus. Vena juga memiliki elastisitas yang rendah karena jaringan ikat vena lebih banyak mengandung serat kolagen dari pada elastin. Vena terkecil dinamakan venula, kemudian bersatu membentuk vena yang lebih besar akan membentuk pleksus vena. Arteri profunda tipe sedang sering diikuti oleh kedua vena masing masing pada sisi sisinya, dan dinamakan *venae cominantes*.

c. Kapiler

Kapiler adalah pembuluh mikroskopik yang membentuk jalinan yang menghubungkan arteriol dengan venula. Dinding kapiler tidak mempunyai otot polos, dindingnya sangat tipis (ketebalan 1  $\mu\text{m}$ ) yang memungkinkan transport nutrisi cepat dan efisien ke sel dan jumlah kapiler dalam tubuh berkisar sekitar sepuluh miliar, dinding kapiler sangat sempit (garis tengah rerata 7  $\mu\text{m}$ ) yang memungkinkan isi plasma dapat berkontak langsung dengan bagian dalam dinding kapiler atau hanya terpisah dengan jarak difusi yang pendek. Fungsi kapiler adalah sebagai tempat pertukaran bahan antara darah dan sel jaringan.

**2. Komponen dinding pembuluh darah**

Dinding vaskuler terdiri dari banyak tipe sel, berapa jenis tipe sel diantaranya adalah sel endotel, sel vaskuler otot polos dan sel imun. Interaksi antara sel – sel ini memungkinkan terjadinya perubahan pada

tekanan pembuluh darah yang dapat menyebabkan vasokonstriksi maupun vasodilatasi pada pembuluh darah (Eroschenko, 2008).

### **3. Fisiologi pembuluh darah**

Pembuluh darah membawa darah dari jantung ke jaringan, sehingga terpenuhi pasokan oksigen dan nutrisi secara terus menerus, pembuangan produk limbah dan bila diperlukan melakukan pengiriman leukosit ke organ tubuh. Dalam satu siklus sirkulasi, jantung memompa darah melalui jaringan lain dan paru paru, dimulai di ventrikel kiri jantung, darah mengalir ke sirkulasi sistemik melalui aorta. Aorta dan arteri besar mengalirkan darah ke jaringan dengan karakteristik lapisan pembuluh darah yang tebal (Sherwood, 2013)

#### **a. Penyebab Laju Aliran Darah Meningkat**

Darah selalu mengalir dari daerah bertekanan tinggi ke daerah bertekanan rendah, kecuali pada situasi tertentu ketika momentum secara singkat mempertahankan aliran. Karenanya, aliran di setiap bagian sistem vaskular setara dengan tekanan perfusi efektif (seiring dengan peningkatan gradien tekanan, laju aliran meningkat) dan berbanding terbalik dengan resistensi vaskular (seiring dengan peningkatan resistensi, laju aliran menurun) (Hall, 2011).

##### **1) Gradien Tekanan**

Tekanan perfusi efektif (gradient tekanan) adalah tekanan intraluminal rata-rata di ujung arteri dikurangi tekanan rata-rata

dikurangi tekanan rata-rata di ujung vena. Satuan tahanan dalam sistem kardiovaskular dinyatakan dalam satuan R, tekanan dalam satuan mmHg, dan aliran darah dalam satuan mL/detik. Kontraksi jantung menimbulkan tekanan pada darah, yaitu gaya dorong utama bagi aliran melalui suatu pembuluh. Karena adanya gesekan (resistensi), tekanan menjadi turun sewaktu darah menyusuri panjang pembuluh. Oleh karena itu, tekanan lebih tinggi di awal daripada di akhir pembuluh, membentuk gradien tekanan untuk aliran maju darah melalui pembuluh. Semakin besar gradient tekanan yang mendorong darah melalui suatu pembuluh, semakin besar laju aliran melalui pembuluh tersebut.

## 2) Resistensi

Faktor lain yang memengaruhi laju aliran melalui suatu pembuluh adalah resistensi, yaitu hambatan atau tahanan terhadap aliran darah melalui suatu pembuluh, akibat gesekan antara cairan yang bergerak dan dinding vaskular yang diam. Seiring dengan meningkatnya resistensi, darah menjadi semakin sulit melewati pembuluh darah sehingga laju aliran berkurang (selama gradient tekanan tidak berubah). Jika resistensi meningkat, gradient tekanan harus meningkat secara proporsional agar laju aliran tetap.

Karena itu, jika pembuluh membentuk resistensi yang lebih besar, jantung harus bekerja lebih keras untuk mempertahankan sirkulasi yang adekuat. Resistensi terhadap aliran darah

berbanding lurus dengan viskositas darah, berbanding lurus dengan panjang pembuluh , dan berbanding terbalik dengan jari-jari pembuluh.

### 3) Viskositas

Semakin besar resistensi terhadap aliran maka akan semakin besar pula viskositas. Secara umum, semakin kental cairan, semakin besar viskositasnya. Sebagai contoh, gula cair mengalir lebih lambat daripada air karena gula cair memiliki viskositas lebih besar. Viskositas darah ditentukan terutama oleh jumlah eritrosit yang beredar. Maka jika eritrosit berlebihan, aliran darah menjadi lebih lambat dari kondisi aliran normal.

### 4) Luas permukaan

Darah yang mengalir “bergesekan” dengan lapisan dalam pembuluh, maka semakin luas permukaan pembuluh yang kontak dengan darah, semakin besar pula resistensi terhadap aliran. Luas permukaan ditentukan oleh panjang dan jari-jari pembuluh. Namun yang menjadi penentu utama resistensi terhadap aliran darah adalah jari-jari pembuluh. Cairan lebih mudah mengalir melalui suatu pembuluh besar daripada pembuluh kecil. Aliran darah dalam pembuluh darah yang lurus, seperti aliran dalam pembuluh yang kaku sempit, normalnya bersifat laminar (berlapis). Aliran laminar terus berjalan hingga kecepatan kritis tertentu. Pada kecepatan kritis atau lebih, aliran darah menjadi turbulen. Kemungkinan

terjadinya turbulensi juga berhubungan dengan diameter pembuluh dan viskositas darah.

b. Penyebab Aliran Darah Menurun

Perubahan aliran darah pada keadaan kronik menyebabkan perubahan pada struktur pembuluh darah. Keadaan ini berfungsi untuk menormalkan *shear stress* yang terjadi pada dinding pembuluh darah. Pada keadaan normal, peningkatan aliran darah dihubungkan dengan peningkatan diameter lumen, sedangkan penurunan pada aliran darah dihubungkan dengan penurunan diameter lumen. Idealnya endotelium vaskular berada pada interface antara darah dan otot polos, dan menjadi bagian yang berfungsi dalam merasakan kekuatan mekanik yang ditimbulkan oleh tekanan dan aliran darah serta mengkoordinasikan signal ini kedalam kejadian biomekanik yang meregulasi tonus vaskuler. Jadi penurunan diameter vaskuler secara normal dihubungkan dengan reduksi aliran darah kronik pada endotelium vaskular (Rudic *et al.*, 1998).

1) Remodeling Pembuluh Darah

Konsep penting dalam *remodeling* pembuluh darah adalah Glagov *phenomenom*. Pada tahun 1987, Glagov melaporkan temuannya bahwa lumen *arteri* yang mengalami penyempitan tidak semata mata hanya karena disebabkan oleh lesi atherosclerotic. Dia menemukan bahwa *arteri* tersebut mengalami perubahan besar

pada dinding *arteri*, dimana terjadi peningkatan diameter eksterna dengan tujuan untuk menjaga aliran darah. Cara adaptasi *arteri* inilah yang berperan penting dalam berbagai kasus *arterial*, dimana terjadi kegagalan arteri dalam mengatur ukuran lumen yang menyebabkan penebalan dinding arteri, malah mengurangi ukuran lumen sehingga menurunkan aliran darah (Korshunov, Schwartz and Berk, 2007).

Dinding pembuluh darah merupakan organ aktif yang tersusun atas sel endothelial, sel otot polos dan sel fibroblast yang membentuk set kompleks interaksi autocrine-paracrine. *Remodeling* pembuluh darah merupakan proses aktif perubahan struktural yang meliputi setidaknya 4 proses seluler, yaitu pertumbuhan sel, kematian sel, migrasi sel dan produksi atau degradasi matriks ekstraseluler. Hal ini tergantung dari interaksi dinamik antara growth factor yang dihasilkan, substansi vasoaktif dan stimulus hemodinamik. *Remodeling* pembuluh darah biasanya merupakan proses adaptasi terhadap perubahan hemodinamik jangka panjang, namun dapat juga berkontribusi pada patofisiologi penyakit vaskuler dan kelainan sirkulasi.(Rudic *et al.*, 1998).

## 2) Disfungsi Endotel

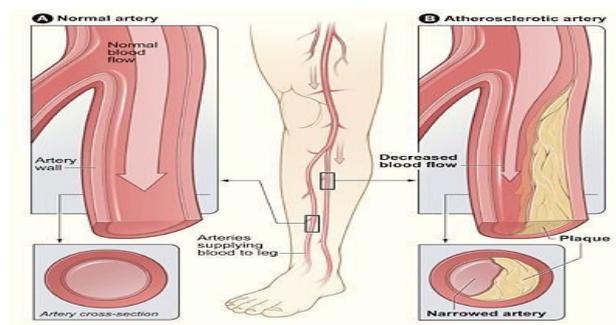
Disfungsi Endotel akan berakibat pada peningkatan kejadian aterosklerosis dan hipertensi. Gangguan yang ditimbulkan terjadi akibat penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), peningkatan

endothelin-1 (ET-1), konsentrasi angiotensin II (AT II) serta *platelet derived-growth factor* (PDGF). Faktor-faktor tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, peningkatan pertumbuhan dan proliferasi otot polos vaskuler serta sintesis matriks ekstraseluler (Velarde *et al.*, 2004).

Disfungsi endotel akan berakibat pada peningkatan kejadian aterosklerosis dan hipertensi, aterosklerosis merupakan penyebab utama PAD (*Peripheral arterial disease*) yang sering terjadi pada pasien yang mengalami kondisi dimana peradangan muncul yang biasanya disebabkan oleh infeksi pada pembuluh darah serta kerusakan yang terjadi di ginjal yang sering disebut dengan gagal ginjal kronis, dimana kondisi ini dapat menimbulkan simtoma berupa laju filtrasi glomerular dibawah 60ml/menit/1,73m<sup>2</sup> (Habibie, 2017). Dengan demikian, disfungsi endotel bias mempercepat terjadinya arterosklerosis pada pasien dengan gagal ginjal kronis. Peningkatan konsentrasi plasma protein yang diturunkan endotelium atau penurunan vasodilatasi endotelium yang terjadi pada tahap akhir penyakit ginjal

Pada keadaan aterosklerosis akan menyebabkan terjadinya penurunan aliran darah yang disebabkan karena terjadinya kekakuan pada dinding pembuluh darah (Duman, 2001). PAD (*Peripheral arterial disease*) adalah penyakit vaskular perifer yang menyebabkan gangguan aliran darah pada ekstremitas yang

biasanya disebabkan oleh proses aterosklerosis yang akan mempengaruhi kualitas dan harapan hidup manusia serta meningkatkan kejadian kardiovaskuler, Arteri yang paling sering terlibat pada PAD (*Peripheral arterial disease*) adalah *femoralis* dan *popliteal* pada ekstremitas bawah, dan *brachiocephalica* atau *subclavia* pada ekstremitas bawah (Habibie, 2017).



**Gambar 2.3.** Gambaran PAD dimana terjadi stenosis atau oklusi pada pembuluh arteri perifer akibat aterosklerosis

## C. Tinjauan tentang Molekul Adhesi dan VCAM-1 (*Vascular Cell*

### *Adhesion Molecule-1*)

#### 1. Tinjauan tentang molekul adhesi

##### a. Definisi molekul adhesi seluler

Molekul adhesi sel / *cellular adhesion molecule* (CAM) adalah protein yang terletak di permukaan sel, yang memiliki peran dalam perlekatan leukosit. Molekul adhesi sel membantu sel menempel satu sama lain dalam mengelilingi lingkungannya. Interaksi sel endotel dapat terjadi pada semua segmen mikrovaskular baik pada kondisi fisiologis (misalnya homeostasis) dan patologis seperti hal pada inflamasi (Gimbrone & Garcia-Cardena, 2016).

Proses perekrutan leukosit yang diatur oleh CAM ini sering menghasilkan disfungsi endotel, yang dapat bermanifestasi sebagai gangguan vasorelaxasi endothelium yang bergantung pada arteriol, filtrasi cairan berlebih pada kapiler, dan peningkatan ekstravasasi protein dalam venula. Akibatnya, CAM terlibat dalam berbagai gangguan pembuluh darah (misalnya: iskemia/reperfusi, aterosklerosis, dan vaskulitis), dan ekspresi yang ditingkatkan dari CAM ini digunakan untuk menjelaskan disfungsi mikrovaskuler pada penyakit kardiovaskuler (Kriegelstein & Granger, 2001).

b. Komponen Molekul Adhesi seluler

Komponen molekul adhesi seluler / *cellular adhesion molecule* (CAM) terdiri dari selektin, integrin dan *immunoglobulin superfamily*. Gambar di bawah ini menjelaskan molekul adhesi yang terlibat dalam perlekatan leukosit pada sel endotel.

Adhesion Molecule	Alternative Designation	Localization	Ligand	Function
<b>Selectin Family</b>				
L-selectin	CD62L LAM-1 LECAM-1	All leukocytes	P-/E-selectin GlyCAM, CD14 MAdCAM-1	Rolling
P-selectin	CD62P PADGEM GMP-140	Endothelial cells + platelets	L-selectin PSGL-1 120kD PSL	Rolling
E-selectin	CD62E ELAM-1	Endothelial cells	L-selectin CLA, SSEA-1 250kD ESL	Rolling
<b>Integrin Family</b>				
CD11a/CD18	LFA-1 $\alpha_1\beta_2$	All leukocytes	ICAM-1 ICAM-2	Adherence/emigration
CD11b/CD18	Mac-1 $\alpha_M\beta_2$	Granulocytes + monocytes	ICAM-1 iC3b; Fb?	Adherence/emigration
CD11c/CD18	p150,95 $\alpha_x\beta_2$	Granulocytes + monocytes	iC3b; Fb?	Adherence/emigration?
CD11d/CD18	$\alpha_d\beta_2$	Myelomonocytic cell lines + macrophages	ICAM-3 ICAM-1	Adherence/emigration?
CD49d/CD29	VLA-4 $\alpha_4\beta_1$	Lymphocytes, monocytes, eosinophils + basophils	VCAM-1 extracellular matrix molecules	Adherence
CD49d/ $\beta_7$	$\alpha_4\beta_7$	Lymphocytes	VCAM-1 MAdCAM-1 fibronectin	Adherence
<b>Ig-Supergene Family</b>				
ICAM-1	CD54a	Endothelium + monocytes	CD11a/CD18 CD11b/CD18	Adherence/emigration
ICAM-2	CD102	Endothelium	CD11a/CD18	Adherence/emigration
VCAM-1	CD106	Endothelium	CD49d/CD29	Adherence
PECAM-1	CD31	Endothelium, leukos + platelets	PECAM-1	Adherence/emigration
MAdCAM-1		Endothelium (intestine)	L-selectin CD49d/ $\beta_7$	Adherence/emigration

**Gambar 2.4.** Molekul adhesi terlibat dalam adhesi sel endotel leukosit (C. Krieglstein, 2002)

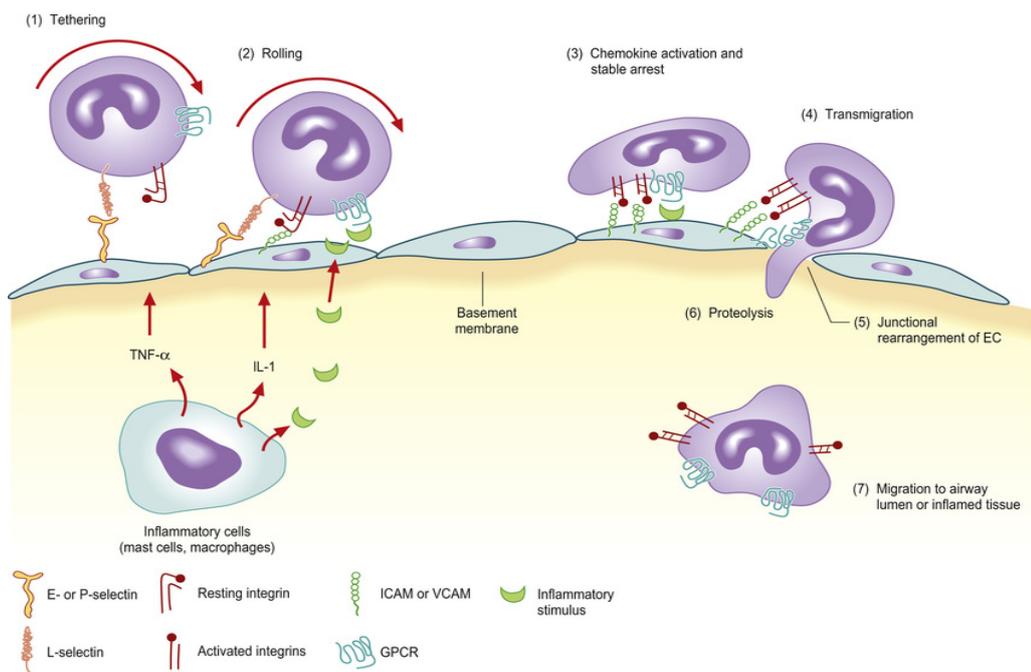
## 2. Tinjauan tentang VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*)

### a. Struktur VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*)

VCAM-1 (*Vascular Adhesion Molecule-1*) dikodekan dengan 7 ekson yang merupakan mRNA yang akan dikirim keluar nukleus untuk ditranslasikan, ekson 1 mengkodekan urutan sinyal, selanjutnya ekson 2 hingga ekson 6 masing – masing domain Immunoglobulin ekstraseluler dan ekson yang ke 7 merupakan domain transmembran dan intraseluler. VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) mempunyai berat molekul sekitar 80 – 114kDa disebabkan oleh tingkat gugus glikosil yang tambahkan pada polipeptida sangat beragam antara satu jenis dengan jenis yang lainnya. Domain ekstraseluler VCAM-1 terdiri dari 453 terutama asam amino hidrofobik, yang membentuk lima domain-Ig dengan struktur  $\beta$ -sheet, masing-masing domain Ig distabilkan oleh ikatan disulfida. Ig-domain diikuti oleh daerah transmembran hidrofobik tunggal dan domain sitoplasmik asam amino 28 pendek, yang kekurangan motif pensinyalan konvensional. Residu tirosin dalam ekor sitoplasma telah terbukti penting untuk pensinyalan VCAM-1 intraseluler.

### 3. Fungsi VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*)

VCAM-1 adalah salah satu molekul termasuk dalam anggota keluarga dari supergen imunoglobulin yang melekat pada endotel, memiliki peran dalam imunologik (Hadisaputra, 2016). VCAM-1 merupakan bagian dari endothelium berfungsi memberi respon berupa penyematan pertambahan plak aterosklerosis sebagai respon inflamasi secara langsung pada dinding pembuluh darah (Lawson & Wolf, 2009). Selain itu VCAM-1 juga memiliki peran antara lain sebagai penangkap yang cekatan serta proses perpindahan leukosit yang berasal dari pembuluh darah menuju kedalam jaringan, disisi lain juga sebagai titik temu atau sinaps imunologis saat terjadi aktivasi sel T (Wolf & Lawson, 2014).



**Gambar 2.5.** Skema paradigma multistep leukosit dengan Cell Adhesi Molekul

Proses migrasi leukosit dari dalam pembuluh darah ke jaringan ekstrasel terdiri dari beberapa tahap, hal ini dirangkum pada (gambar 2.4) (David,2019).

#### 1. Tethering/Signalling

Pada tempat terjadi trauma, makrofag yang teraktivasi akan memproduksi mediator sitokin pro-inflamasih yaitu IL-1 dan TNF- $\alpha$ . *Tumour Necrosis Factor*- $\alpha$  menginduksi sel endotel pembuluh darah untuk mengekspresikan molekul adhesi yaitu selectin-E dan selectin P. Molekul adesi ini akan berikatan dengan reseptornya pada leukosit. Leukosit dalam aliran darah mengekspresikan molekul adhesi yaitu selektin-L akan berikatan dengan ligan selektin-L pada endotel. Molekul adhesi leukosit lain adalah resting integrin LFA-1 dan GPCR (*G-Protein Coupled Receptor*). Molekul-molekul adhesi tersebut menyebabkan leukosit bergerak kedinding pembuluh darah dan terjadi perlekatan yang lemah dengan kedua molekul tersebut, sehingga leukosit akan melekat dengan endotel.

#### 2. Rolling

Perlekatan lemah antara leukosit dan endotel, menjadi semakin kuat sehingga kekuatan aliran darah tidak dapat melepaskan ikatan tersebut. Kekuatan dorongan aliran darah menyebabkan leukosit menggelinding di sepanjang endotel pembuluh darah. Perlekatan antara leukosit dan endotel menjadi semakin kuat

karena aktivasi factor molekul adhesi tersebut yaitu selectin-L, selectin E, P dan GPCR

### 3. Aktivasi kemokin

Leukosit yang menggelinding di permukaan endotel akhirnya berhenti karena ikatan leukosit dengan molekul adhesi yang diekspresikan oleh endotel teraktivasi yaitu *Intercellular Adhesion Molecule-1* dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*). Molekul adhesi tersebut berikatan dengan integrin pada permukaan sel leukosit sehingga terjadi adhesi yang kuat.

### 4. Transmigrasi

Setelah terjadi perlekatan yang lebih kuat antara leukosit dengan endotel, sel leukosit yang sudah berhenti menggelinding, menembus dinding endotel tersebut dengan proses diapedesis melalui celah antar sel endotel.

### 5. Khemotaksis

Setelah sel leukosit seperti netrofil dan eosinofil bermigrasi ke ekstrasel dari pembuluh darah, ia akan bergerak mendekati secara gradien kimiawi ke jaringan tempat terjadi trauma (disebut dengan khemotaksis) oleh kemokin seperti *neutrophil chemotactic factor* (IL-8), leucotrene (LTB<sub>4</sub>) dan peptide bakteri. Basofil, sel limfosit T, monosit dan eosinofil juga menunjukkan respon khemotaktik terhadap IL-8 dengan terpicunya aktivasi integrin yang dibutuhkan untuk adhesi sel endotel pada saat migrasi.

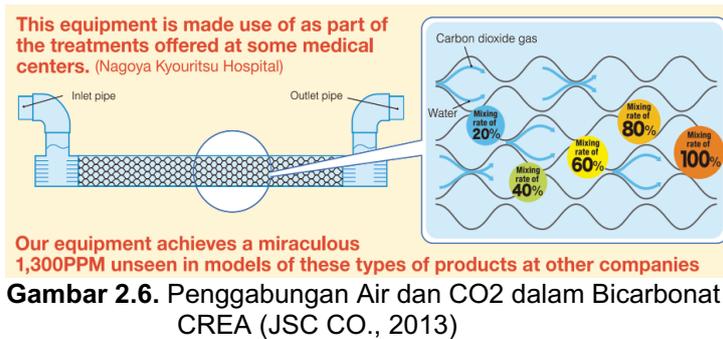
VCAM-1 adalah merupakan jenis molekul adhesi antar sel yang selalu ada dalam konsentrasi yang rendah pada sel endotel kemudian akan bereaksi meningkat pada saat terjadi stimulasi sitokin dan dapat diinduksi oleh interleukin-1 (IL-1) serta Tumor Necrosis Faktor (TNF) kemudian akan diekspresikan oleh endothelium pembuluh darah, makrograf, dan limposit. VCAM-1 adalah ligan untuk LFA-1 ( integrin ), reseptor yang ditemukan pada leukosit. Saat diaktifkan, leukosit berikatan dengan sel endotel melalui VCAM-1/LFA-1 dan kemudian berpindah ke jaringan (Jang, Lincoff, Plow, & Topol, 1994). LFA-1 juga telah ditemukan dalam bentuk terlarut (Gjelstrup et al., 2010) yang tampaknya mengikat dan memblokir VCAM-1.

#### **D. Bicarbonat CREA (BC – 2000, JesC)**

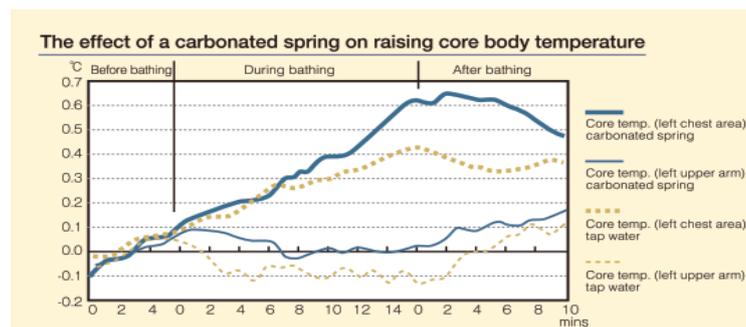
Air dan gas karbon dioksida dicampur dengan baik dengan menggunakan alat. Alat ini digunakan untuk mencampur 2 senyawa yang berbeda yaitu air dan gas karbon dioksida. Struktur alat ini memiliki membrane komposit sebanyak 3 lapisan berupa serat berongga. Lapisan ini terdiri dari film ultra tipis tanpa pori dengan permeabilitas selektif terhadap gas yang terletak pada 2 lapisan. Lapisan bagian tengah membran yang memungkinkan senyawa gas seperti oksige, nitrogen, dan karbon dioksida dapat melewatinya namun tidak dapat dilalui oleh air. Dalam alat ini pada saluran yang berbeda merupakan tempat yang dilalui oleh air dengan suhu tertentu. Saluran air dikelilingi oleh membran yang

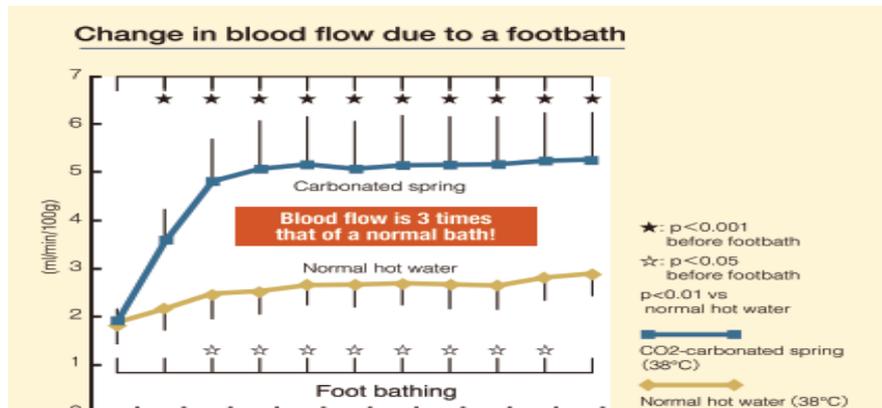
ketika menerima karbon dioksida bertekanan tinggi, maka gas CO<sub>2</sub> akan berdifusi melalui struktur molekul film tipis dari membran tersebut dan larut kedalam air menuju tekanan yang lebih rendah sehingga menghasilkan air yang kaya dengan CO<sub>2</sub> (Aratel Group, 2012).

Bicarbonat CREA merupakan suatu alat yang memiliki mekanisme kerja tersebut dengan maksimum konsentrasi 1.300 ppm, yang mana sumber air dengan konsentrasi lebih 1g (1.000ppm) diklasifikasikan sebagai sumber air berkarbonasi tinggi. Semakin tinggi karbonasi air tersebut maka akan semakin tinggi tingkat keefektifannya. Pada BC-2000 dengan peningkatan kecepatan pencampuran untuk menghasilkan sumber air dengan karbonasi yang berkonsentrasi tinggi (JesC, 2013).



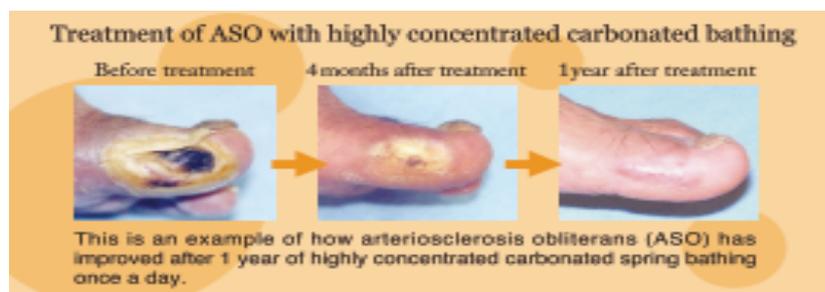
Dengan percobaan menggunakan BC-2000 ini telah menunjukkan hasil melalui perubahan suhu inti tubuh dan aliran darah dengan perendaman kaki (JSC CO., 2013).





**Gambar 2.8.** Perubahan Aliran darah disebabkan oleh perendaman (JSC CO., 2013)

Berdasarkan perubahan perubahan metabolisme tubuh yang dapat dihasilkan oleh alat BC-2000 tersebut maka telah dilakukan intervensi perendaman kaki ke dalam campuran air karbondioksida yang dihasilkan oleh BC2000 pada penderita aterosklerosis obliterans secara berkala dan hasilnya memberikan dampak yang sangat baik Yakni dengan proses perbaikan jaringan yang sangat signifikan dalam rentang waktu 1 tahun pemberian terapi (JSC CO., 2013)



**Gambar 2.9.** Contoh proses penyembuhan pasien ASO efek perendaman

### **E. Laser Doppler Flowmetry JMS**

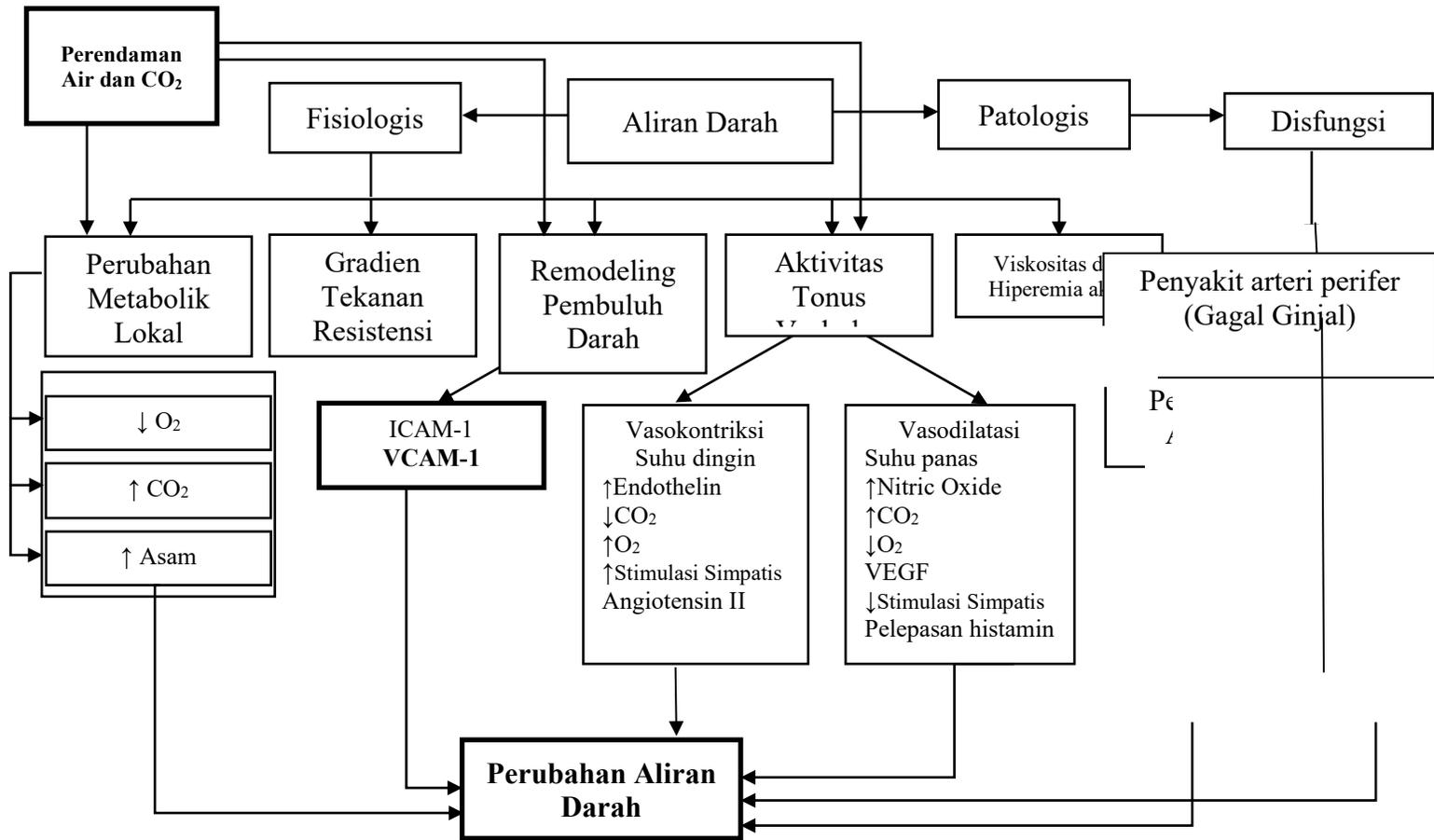
Laser Doppler flowmetry atau LDF adalah alat yang digunakan untuk mengukur aliran darah dengan menggunakan metode invasif aplikasi dari alat ini juga semakin berkembang dalam berbagai bidang ilmu diantaranya ilmu kulit, ilmu bedah, wajah ilmu bedah vaskular , aplikasi gigi, aplikasi okular transparansi bedah jantung farmakologi dan fisiologi olahraga namun secara spesifik digunakan untuk mendeteksi adanya kelainan pada aliran darah (Aubee.,2006).

Alat ini merupakan alat yang memiliki komponen dari sinar laser tenaga rendah dan kutub yang akan membaca dan mengirimkan hasilnya kepada alat analisa yakni komputer disambungkan melalui Bluetooth, sinar laser alat ini mampu penetrasi hingga kedalaman 1 hingga 4 mm pada jaringan non pigmen sinar tersebut diemisikan direfleksikan melalui serat optik pada perekam analisa titik. Cara kerja LDF dengan membaca frekuensi dari osilasi yang diproduksi dari perubahan frekuensi Doppler akibat sel darah merah pada jaringan perifer dan mengartikan frekuensi tersebut menjadi intensitas osilasi hasil yang ditunjukkan oleh LDF merupakan perubahan aliran sel eritrosit yang diartikan sebagai jumlah sel eritrosit dikalikan kecepatan titik hasilnya mencerminkan sirkulasi local (Aubee, 2006).

Berdasarkan penelitian pengukuran aliran darah yang juga menggunakan LDF ini menunjukkan cara penggunaan alat ini pada lengan atas yang direndam dalam campuran air karbondioksida kutub dari LDF

didekatkan tidak secara langsung namun 3 mm di atas permukaan kulit hasil pembacaan aliran darah yang dibaca oleh alat ini kemudian akan disimpan dalam komputer melalui sambungan bluetooth (Nishimura et al., 2003). Adapun alat LDF yang peneliti gunakan dalam penelitian kali ini adalah JMS Jaya corporation MS Hiroshima Jepang yang berprinsip sama dengan LDR lainnya yaitu merekam aliran darah sebagai produk dari kecepatan darah dan volume darah melalui cahaya yang diterima dengan fotodiode (Manual Book,JMS).

## F. Kerangka Teori

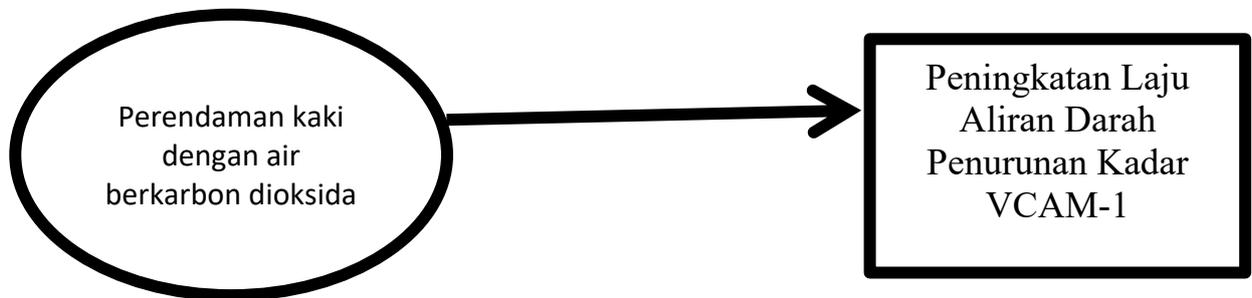


Keterangan:   : Variabel yang diteliti

  : Variabel yang Tidak diteliti

Gambar 2.10. Kerangka Teori

## G. Kerangka Konseptual



Gambar 2.11. Kerangka Konsep

Keterangan :

Variabel independen =   
Variabel dependen = 

## H. Hipotesis Penelitian

1. Ada penurunan laju aliran darah pada kelompok perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida
2. Ada penurunan kadar VCAM-1 pada kelompok perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida.

### I. Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala
1.	Perendaman kaki dengan campuran air dan CO <sub>2</sub>	Perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida sebanyak 24 Liter pada suhu 38°C selama 10 menit yang diberikan selama empat minggu	Nominal
2.	VCAM-1	Remodeling Pembuluh darah. Kadar VCAM-1 dalam serum yang diperiksa dengan metode ELISA menggunakan microplate reader (elisa reader) pada panjang gelombang 450 nm	Rasio
3.	Orang tidak sehat	Orang yang menderita penyakit gagal ginjal dengan komplikasi <i>Peripheral arterial disease</i>	Nominal
4.	I Aliran Darah I	Aliran darah yang diukur pada saat perendaman yang terdapat di tungkai bawah pada minggu pertama dan minggu ke empat	Rasio
5.	Bicarbonate CREA (BC - 2000)	BC – 2000 merupakan alat yang digunakan untuk menghasilkan campuran air karbon dioksida sebagai bahan perendaman kaki.	Rasio
6.	Laser Doppler Flowmetry JMS	LDF JMS merupakan alat yang digunakan untuk mengukur aliran darah pada minggu pertama dan minggu ke empat	