

**TESIS**

**PENGARUH PERENDAMAN KAKI DALAM CAMPURAN AIR DAN  
KARBONDIOKSIDA TERHADAP PERUBAHAN LAJU ALIRAN  
DARAH DAN KADAR ICAM-1 (*INTERCELLULAR 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  
ICAM-1 (*INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-1*)  
ON PEOPLE WITH KIDNEY DISEASE***

Disusun dan diajukan oleh

**YAMMAR  
P062182011**



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 ICAM-1 (*INTERCELLULAR ADHESION  
MOLECULE-1*) PADA PENDERITA GAGAL GINJAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**YAMMAR**

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH PERENDALAM KAKI DALAM CAMPURAN AIR DAN KARBON  
DIOKSIDA TERHADAP PERUBAHAN LAJU ALIRAN DARAH DAN KADAR ICAM-  
1 (INTERCELLULER ADHESIION MOLECULE-1) PADA PENDERITA GAGAL  
GINJAL

YAMMAR  
P062182011

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 : Yammar  
NIM : P062182011  
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 ICAM-1 (*Intercellular 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,



Yammar

## 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 jualan penulis dapat merampungkan tesis berjudul “Pengaruh Perendaman Kaki Dalam Campuran Air Dan Karbondioksida Terhadap Perubahan Laju Aliran Darah Dan Mengukur Kadar ICAM-1 (Intercellular 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 **Hj.Sulhan** dan ayahanda **Alm. Muh Amin**, 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. Kaka-kakaku **Makkatutu, Makkatahang, Marwa, dan Marita** 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. 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, M. Kes.Sp.PO-KGH,Sp.GK** atas kesediaannya 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 dan teman yang selalu mendukung dan mendengar keluh kesahku selama ini, **Andi Rizky Arbaim Hasyar. S. Ft.,Physio dan Annisa Suwahu. S. Pd** yang telah membantu dalam penelitian ini.
9. Rekan-rekan mahasiswa **Ilmu Biomedik Angkatan 2018** yang senantiasa meluangkan waktu untuk memberikan dorongan dan bantuan
10. 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

YAMMAR

## ABSTRAK

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

Disfungsi endotel telah dialami bahkan pada stadium awal oleh penderita penyakit gagal ginjal yang ditandai dengan adanya kekakuan dinding pembuluh darah yang diikuti dengan peningkatan Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). Kondisi ini juga memicu penurunan aliran darah perifer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan karbondioksida terhadap perubahan laju aliran darah perifer dan kadar ICAM-1 pada penderita gagal ginjal.

Sebanyak 30 orang pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis dipilih secara purposive sampling dan dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama, delapan belas subjek gagal ginjal mendapatkan perendaman kedua kaki dengan campuran air dan CO<sub>2</sub> (1.300 ppm) dengan suhu 37-38°C setinggi sendi lutut. Kelompok kedua, terdiri atas dua belas subjek gagal ginjal mendapatkan perendaman kedua kaki dengan air tawar pada suhu 36-37°C. Penelitian ini dilakukan selama empat pekan dengan mengukur laju aliran darah menggunakan alat Laser Doppler flowmetry selama lima menit sebelum perendaman yang dalam penelitian ini dinyatakan sebagai aliran darah awal dan masing-masing sepuluh menit selama perendaman pada hari pertama dan hari terakhir perendaman. Sampel darah diambil setelah perendaman hari pertama dan hari terakhir untuk mengukur kadar ICAM-1 dengan metode ELISA.

Hasil uji Mann-whitney menunjukkan bahwa saat perendaman di hari pertama pada kedua kelompok laju aliran darah meningkat secara signifikan dari aliran darah awal ( $p < 0.05$ ). Sedangkan saat perendaman di hari terakhir pada kedua kelompok terjadi penurunan laju aliran darah secara signifikan dibandingkan saat perendaman hari pertama ( $p < 0.05$ ). Namun, penurunan laju aliran darah pada kelompok perendaman campuran air dan CO<sub>2</sub> lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok air tawar. Kadar ICAM-1 pada kelompok perendaman campuran air dan CO<sub>2</sub> terjadi penurunan secara tidak signifikan dari hari pertama ke hari terakhir perendaman ( $p > 0.05$ ). Sedangkan pada kelompok perendaman air tawar kadar ICAM-1 meningkat secara tidak signifikan dari hari pertama ke hari terakhir perendaman ( $p > 0.05$ ).

Sebagai kesimpulan, penelitian ini menunjukkan bahwa perendaman campuran air dan CO<sub>2</sub> cenderung memperbaiki laju aliran darah perifer dan menurunkan kadar ICAM-1 pada penderita gagal ginjal.

**Kata kunci:** *intercellular adhesion molecule-1, gagal ginjal, karbondioksida*

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

## ABSTRACT

**YAMMAR.** *The Effect of Foot Bathing into CO<sub>2</sub> Rich Water Toward the Changing of Value of The Blood Flow And The ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) on People With Kidney Disease (Supervised by Irfan Idris and Irawan Yusuf)*

Endothelial dysfunction has been experienced, even at an early stage, by patients with kidney disease, which is characterized by vascular wall stiffness followed by an increase in Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and Vascular Adhesion Molecule-1 (VCAM-1). This condition also triggers decreased peripheral blood flow. This study aimed to determine the effect of foot bathing into CO<sub>2</sub> rich water toward changing the value of the blood flow and the ICAM-1 on people with kidney disease.

A total of 30 patients with kidney disease undergoing hemodialysis were selected by purposive sampling and divided into two groups. In the first group, eighteen kidney disease subjects received immersion in both feet with CO<sub>2</sub> rich water (1,300 ppm) with a temperature of 37-38°C at the knee joint. The second group, consisting of twelve kidney disease subjects, received immersion in both feet in fresh water at a temperature of 36-37°C. This study was conducted for four weeks by measuring the blood flow rate using a Laser Doppler flowmetry for five minutes before immersion, which in this study was expressed as initial blood flow and ten minutes each during immersion on the first and last day of immersion. Blood samples were taken after the first and last day of immersion to measure the ICAM-1 level using the ELISA method.

The Mann-Whitney test results showed that on the first day of immersion in both groups, the blood flow rate was significantly increased from the initial blood flow ( $p < 0.05$ ). Meanwhile, at the time of immersion on the last day of the two groups, there was a significant decrease in blood flow rate compared to the first day of immersion ( $p < 0.05$ ). However, the decrease in blood flow rate in the CO<sub>2</sub> rich water immersion group was smaller than in the freshwater group. ICAM-1 levels in the CO<sub>2</sub> rich water immersion group decreased not significantly from the first day to the last day of immersion ( $p > 0.05$ ). Whereas in the freshwater immersion group, the ICAM-1 levels increased not significantly from the first day to the last day of immersion ( $p > 0.05$ ).

In conclusion, this study shows that immersion in CO<sub>2</sub> rich water tends to improve blood flow rates and reduce ICAM-1 levels in people with kidney disease.

**Keywords:** *intercellular adhesion molecule-1, kidney disease, karbon dioxide*

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

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
E. Ruang Lingkup Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Tinjauan Umum Perendaman Campuran Air (H <sub>2</sub> O) dan Karbondioksida (CO <sub>2</sub> ).....	7
B. Tinjauan Umum Aliran Darah.....	11
C. Tinjauan Umum <i>Intracellular Adhesion Molecule-1</i> .....	22
D. Bicarbonat CREA (BC-2000) .....	27
E. Laser Doppler Flowmetri (JMS) .....	29
F. Kerangka Teori .....	31
G. Kerangka Konseptual .....	32
H. Hipotesis Penelitian .....	32
I. Definisi Operasional.....	33

<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	
A. Rancangan Penelitian.....	34
B. Lokasi dan Waktu .....	35
C. Populasi dan Sampel.....	35
D. Sampel dan Tehnik Pengambilan Sampel .....	35
E. Instrumen Pengumpulan Data .....	36
F. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	38
G. Tehnik Pengumpulan Data .....	38
H. Prosedur Kerja.....	39
I. Alur Penelitian.....	44
J. Rencana Pengolahan dan Analisa Data.....	45
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian .....	47
B. Pembahasan .....	52
C. Keterbatasan Penelitian.....	58
<b>BAB V PENUTUP</b>	
A. Kesimpulan.....	59
B. Saran .....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	65

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 4.1 Karakteristik Responden .....	47
Tabel 4.2 Perubahan Laju Aliran Darah Pada Kelompok Perendaman CO <sub>2</sub> dan Air Tawar.. .....	49
Tabel 4.3 Perbedaan Laju Aliran Darah Antara Kelompok Perendaman CO <sub>2</sub> dengan Air Tawar.. .....	50
Tabel 4.4 Perubahan Kadar ICAM-1 Pada Kelompok Perendaman Perendaman CO <sub>2</sub> dan Air Tawar.. .....	51

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Efek Karbondioksida .....	10
Gambar 2.2 Proses Migrasi Leukosit Dari Dalam Pembuluh Darah Ke Jaringan Ekstrasel .....	27
Gambar 2.3 Perubahan Aliran Darah Disebabkan PerendamanCO <sub>2</sub> 50	

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Pembuluh darah merupakan saluran yang memiliki fungsi sebagai pengangkut dan mendistribusikan darah keseluruh tubuh untuk memenuhi kebutuhan akan oksigen, pengantaran nutrisi dan pembuangan zat sisa serta pengatur signal hormon yang menunjang keberlangsungan hidup manusia (Sherwood,2019).

Pembuluh darah terdiri beberapa lapisan, lapisan paling dalam disebut endotelium yang terdiri dari sel-sel endotel, Sel endotel merupakan suatu lapisan tunggal yang melapisi sistem vaskuler yang terletak antara darah dengan jaringan yang berperan sebagai pelindung utama dinding pembuluh darah terhadap segala pengaruh buruk terutama yang berasal dari darah (Triani, 2009). Endotel ini berperan penting sebagai organ terbesar dalam tubuh manusia yang dapat mengindra stimulus mekanik seperti tekanan dan regangan serta stimulus hormonal untuk bahan vasoaktif yang memicu proses inflamasi dan mempengaruhi proses homeostatis, pada proses inflamasi endotel akan melepaskan modulator inflamasi yang mencakup beberapa molekul, salah satunya adalah *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), (Wuysang, 2014).

ICAM-1 merupakan glikoprotein transmembran dari salah satu kelompok molekul adhesi superfamily immunoglobulin yang diekspresikan

secara konstitutif dalam sel endotelium, yang memiliki fungsi sebagai imunologik dan respon inflamasi (Benedicto, 2019, Ballantyne and Entman, 2002).

Sistem kerja ICAM-1 pada endotel diekspresikan pada tingkat paling rendah kemudian meningkat pada saat terjadi disfungsi endotel (Avril et al. 2016). Disfungsi endotel akan menyebabkan terjadinya suatu pergeseran kerja endotel yang ditandai dengan kondisi Inflamasi dan berkurangnya proses vasodilatasi, salah satu mekanisme yang berperan dalam penurunan proses vasodilatasi pada disfungsi endotel adalah terjadinya peningkatan molekul adesi yaitu kadar ICAM-1 (Wuysang, 2014).

Disfungsi endotel ini berhubungan dengan sebagian besar penyakit kardiovaskuler seperti, hipertensi, penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, diabetes dan penyakit ginjal kronik (Wuysang, 2014). Penyakit ginjal kronik adalah masalah kesehatan yang ditandai dengan hilangnya fungsi ginjal secara progresif dan ireversibel, dimana insiden dan prevalensinya meningkat hampir setiap tahun di Indonesia (Yapa et al. 2019). Data baru-baru ini melaporkan bahwa jumlah pasien gagal ginjal kronik di Indonesia pada tahun 2018 sekitar 3,8% (IRR, 2017). Pada pasien gagal ginjal kronik memerlukan perawatan dan pengobatan khusus yaitu hemodialisis (G. Sun, 2019, E. J Lee et al, 2019). Pasien gagal ginjal yang sembuh dengan pengobatan HD hanya berkisar 0,3-8% (Z. Chen et al. 2019, J. B. Wetmore, 2016, J. A. Macdonald et al, 2009). Di Indonesia, rata-rata pasien HD dapat bertahan hidup diatas 36 bulan namun proporsi terbanyak yakni 6-12 bulan

(Depkes,2017). Sedangkan di negara Jepang pasien HD dapat bertahan hidup hingga 25 tahun (K. Nitta *et al*, 2020).

Data juga menunjukkan bahwa persentase penderita gagal ginjal atau penurunan fungsi ginjal dengan penyakit arteri perifer berkisar antara 27% dan 36% serta penurunan fungsi ginjal disebabkan karena terjadinya aterosklerosis (Paraskevas, Giannoukas, and Mikhailidis 2009). Aterosklerosis merupakan penyebab utama PAD (*Peripheral Arterial Disease*) yang sering terjadi pada pasien yang mengalami kondisi dimana peradangan muncul yang disebabkan oleh infeksi pada pembuluh darah serta kerusakan yang terjadi di ginjal (Habibie, 2017). PAD (*Peripheral Arterial Disease*), yakni suatu penyakit vaskular perifer yang menyebabkan gangguan aliran darah pada ekstremitas yang biasanya disebabkan oleh proses aterosklerosis yang akan mempengaruhi pembuluh darah, dimana pembuluh darah mengalami kekakuan pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penurunan aliran darah. (Habibie, 2017)

Untuk dapat meningkatkan aliran darah tersebut, salah satu terapi yang digunakan dalam dunia kesehatan adalah terapi perendaman air dengan karbondioksida. Air (H<sub>2</sub>O) adalah konduktor yang mudah dan cepat untuk mengantarkan panas, suhu air yang tinggi akan menstimulasi reseptor panas dikulit sehingga suhu tubuh meningkat dan mengakibatkan vasodilatasi pada pembuluh darah (Alexiou, 2014). Karbondioksida merupakan zat vasodilator yang mampu memicu dilatasi sehingga terjadi peningkatan aliran darah (Nishimura *et al.*, 2002).

Pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa perendaman tungkai bawah dengan campuran air dan karbondiosida pada penderita gangguan pembuluh darah perifer dapat memperbaiki mikrosirkulasi dengan meningkatkan aliran darah (Ogoh *et al.*, 2016, Sato *et al.*, 2009, Nishimura *et al.*, 2002, Bernd R Hartmann *et al.*, 1997a). Namun pada penelitian sebelumnya tidak diteliti biomarker apa yang berpengaruh terhadap hal tersebut.

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti tertarik untuk meneliti sejauh mana pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan karbondioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan menilai kadar ICAM-1 pada penderita gagal ginjal.

## **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 ICAM-1 pada penderita gagal ginjal.

### 2. Sub Masalah Penelitian

a. Apakah ada perbedaan laju aliran darah awal (sebelum) dan selama perendaman kaki pada penderita gagal ginjal dengan pemberian air berkarbondioksida dan pemberian air tawar?

- b. Apakah ada perbedaan kadar ICAM-1 setelah perendaman kaki 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 karbondioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar ICAM-1 pada penderita gagal ginjal.

#### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur serta mengkaji perbedaan laju aliran darah awal (sebelum) dan saat perendaman kaki dengan pemberian air yang berkarbondioksida dan pemberian air tawar pada penderita gagal ginjal.
- b. Mengukur serta mengkaji perbedaan kadar ICAM-1 setelah perendaman kaki pada penderita gagal ginjal dengan pemberian air yang 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 karbondioksida

terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule – 1*)

## 2. Manfaat Aplikatif:

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan konsep teroris 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 karbon dioksida terhadap perubahan laju aliran darah dan kadar ICAM-1 (*Intercellular 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 awal (sebelum) dan selama perendaman kaki dalam air yang berkarbondioksida dan perendaman kaki dalam air tawar pada penderita gagal ginjal.
2. Dengan melakukan pengukuran kadar ICAM-1 (*Intercellular 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 Campuran Air (H<sub>2</sub>O) dan Karbondioksida (CO<sub>2</sub>)**

Air (H<sub>2</sub>O) adalah konduktor yang mudah dan cepat untuk mengantarkan panas, suhu air yang tinggi akan menstimulasi reseptor panas di kulit sehingga suhu tubuh meningkat dan mengakibatkan vasodilatasi pada pembuluh darah sedangkan pada suhu air yang rendah akan menstimulasi reseptor dingin di kulit sehingga terjadi gangguan sirkulasi darah pada pembuluh darah (Alexiou 2014).

Perendaman dengan suhu air yang hangat menyebabkan terjadinya peningkatan pada aliran darah sehingga pembuluh darah mengalami proses vasodilatasi begitupula halnya dengan temperatur otot dan nutrisi, adapun suhu air yang digunakan untuk mempengaruhi terjadinya peningkatan aliran darah adalah suhu 37°C sampai 40°C untuk perendaman pada tungkai, suhu 37°C sampai 39°C untuk perendaman pada seluruh bagian tubuh dengan menggunakan durasi 20 menit, suhu 37°C sampai 45°C untuk perendaman pada lengan dan jari-jari (Prentice 2009).

Secara fisiologis respon tubuh terhadap suhu air yang hangat dipergunakan untuk keperluan terapi pada berbagai kondisi dan keadaan dalam tubuh yang menyebabkan pelebaran pada pembuluh darah, menurunkan kekentalan darah, menurunkan ketegangan otot, meningkatkan

metabolisme jaringan dan meningkatkan permeabilitas kapiler (Santoso 2015).

Proses vasodilatasi pada pembuluh darah bukan hanya disebabkan oleh terapi suhu air yang hangat tetapi disebabkan juga karbondioksida, karbondioksida ( $\text{CO}_2$ ) merupakan gas yang dapat memberikan efek pelebaran pada pembuluh darah atau vasodilatasi sehingga aliran darah meningkat (Nishimura *et al.*, 2002)

Karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) adalah mediator pertama yang bertindak secara langsung pada sel otot polos vaskuler dan menurunkan tekanan pada pembuluh darah dengan cara menurunkan tingkat keasaman (pH) intraseluler, selain itu mengamati bahwa larutan  $\text{CO}_2$  memberikan efek antideuretik yang sesuai dengan penelitian pada manusia yakni dengan merendam sebagian tubuh dengan larutan tersebut yang juga memungkinkan terjadinya mekanisme untuk melancarkan peredaran darah pada pembuluh darah (Ito, Moore, and Koss 1989).

Karbon dioksida diangkut oleh darah dengan tiga cara yakni: pertama: karbon dioksida akan larut dalam darah lebih besar dan lebih cepat dibandingkan dengan oksigen, kedua: terikat dengan hemoglobin yang disebabkan karena oksigen dibebaskan di kapiler jaringan yang akan mempermudah penyerapan karbon dioksida oleh hemoglobin sehingga kekuatan oksigen untuk mengikat hemoglobin menurun dan penggunaan oksigen dalam jaringan lebih mudah, Ketiga: sebagai bikarbonat (Sherwood, 2019).

Efek karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) didalam tubuh adalah dapat meningkatkan aliran darah secara signifikan, Hal ini diyakini bahwa  $\text{CO}_2$  bereaksi secara langsung ke pembuluh darah dan mempengaruhi thermoreseptor sehingga saat perendaman air  $\text{CO}_2$  dapat memberi sensasi hangat pada permukaan kulit (Nishimura et al., 2002). Karbon dioksida selain berefek pada peningkatan aliran darah, karbon dioksida juga dapat berefek pada suhu tubuh dimana suhu inti dan suhu termal mengalami penurunan (Pagourelas and Zorou 2010).

Karbon dioksida memiliki dua efek yaitu efek utama dan efek sekunder, efek utama dari karbon dioksida diantaranya adalah karbon dioksida menghasilkan gelembung yang melekat pada kulit yang jumlahnya begitu banyak dan kulit kelihatan memerah yang dipengaruhi oleh suhu air, transportasi karbon dioksida akan diserap secara cepat oleh kulit kemudian karbon dioksida berdifusi melalui dengan kulit kemudian masuk di pembuluh darah dan keluar melalui pernafasan yang dipengaruhi oleh gradien tekanan parsial, aliran darah lancar dan sifat kulit. Sedangkan efek sekunder pada karbondioksida diantaranya adalah terjadi pelebaran pada arteriol prekapiler dan peningkatan kapiler sehingga darah mengalir melalui kapiler, suhu inti tubuh menurun, menghambat reseptor dingin akibat adanya reseptor kehangatan, kemudian karbondioksida menyebabkan terjadinya perubahan keadaan sirkulasi yang dipengaruhi oleh penurunan resistensi kapiler, penurunan tekanan darah, irama jantung akan lambat (Schmidt 2000).



**Gambar 2.1:** Efek Karbondioksida

Telah diketahui bahwa air dengan suhu hangat dan karbon dioksida sama-sama akan mempengaruhi pembuluh darah dimana pembuluh darah akan mengalami proses vasodilatasi sehingga aliran darah meningkat (Prentice, 2009, Bernd R Hartmann *et al.*, 1997). Jadi, ketika air dan karbondioksida bercampur menjadi satu maka efek terhadap pembuluh darah akan semakin bagus untuk menunjang terjadinya proses vasodilatasi pada pembuluh darah.

Karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) yang larut dalam air ( $\text{H}_2\text{O}$ ) akan membentuk asam karbonat ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), asam karbonat ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) ini keberadaannya tidak bisa bertahan dalam waktu yang lama dan akan terurai dengan cepat dengan jumlah yang sangat sedikit yang disesuaikan dengan kondisi temperature dan tekanan di sekitarnya namun asam tersebut terdisosiasi dengan sangat cepat dalam kondisi berair hingga menjadi bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) dan  $\text{H}^+$  (Wang *et al.*, 2016).

Campuran karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) dengan air (H<sub>2</sub>O) dapat dijadikan sebagai pengobatan terhadap suatu penyakit seperti penyakit hipertensi dan penyakit arteri perifer (Nishimura et al., 2003). Perendaman dalam air yang diperkaya dengan karbon dioksida yang dilakukan secara berulang memiliki efek microcirculatory yang bagus dan dapat meningkatkan aliran yang jauh lebih bagus dibandingkan dengan perendaman dalam air biasa (Makino 2015).

Selama perendaman dengan campuran air dan karbondioksida menyebabkan terjadinya peningkatan aliran darah kulit yang memfasilitasi perpindahan panas tubuh dari tubuh ke air sehingga suhu inti tubuh dan suhu termal menurun, sensasi hangat juga dilaporkan selama perendaman meskipun terjadi penurunan suhu inti tubuh akan menghambat aktivitas reseptor dingin pada kulit yang memicu reseptor panas sehingga mempengaruhi kecepatan konduksi neuron, Neuron ini teraktivasi sebagai respon terhadap stimulasi suhu perifer (Nishimura et al, 2003).

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

### **1. Aliran darah**

Aliran darah adalah jumlah darah yang mengalir melalui suatu titik tertentu di sirkulasi dalam periode waktu tertentu biasanya aliran darah dinyatakan dalam *mililiter per menit* atau *liter per menit*, tetapi dapat juga dinyatakan dalam mililiter per detik atau setiap satuan aliran lainnya dan waktu, secara keseluruhan aliran darah pada sirkulasi total orang

dewasa dalam keadaan istirahat adalah sekitar 5.000 ml/menit (Guyton, 2012).

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) (Sherwood, 2019).

Penyebab laju aliran darah meningkat adalah: (Sherwood, 2019)

#### a. Gradien Tekanan

Gradient tekanan atau tekanan perfusi efektif adalah perbedaan tekanan antara awal dan akhir suatu pembuluh darah dimana tekanan di awal lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan yang ada di akhir pembuluh darah. 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, Semakin besar gradien tekanan yang mendorong darah melalui suatu pembuluh maka semakin besar laju aliran darah melalui pembuluh darah tersebut.

b. 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 tidak bergerak. Resistensi terhadap aliran darah berbanding lurus dengan viskositas darah, berbanding lurus dengan panjang pembuluh, dan berbanding terbalik dengan jari-jari pembuluh. Semakin besar resistensi terhadap aliran maka akan semakin besar pula viskositas. Secara umum, semakin kental cairan, semakin besar viskositasnya. Seiring dengan meningkatnya resistensi, darah menjadi semakin sulit melewati pembuluh darah sehingga laju aliran berkurang (selama gradient tekanan tidak berubah).

c. 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.

Sesuai dengan uraian tersebut di atas, dapat disimpulkan juga bahwa aliran darah akan meningkat pada gradasi tekanan yang meningkat dan resistensi pembuluh yang lebih rendah seperti pada keadaan-keadaan berikut:

#### 1) Olahraga

Selama olahraga, tidak terjadi peningkatan curah jantung tetapi juga akibat vasodilatasi, peningkatan peresentase darah yang dialihkan ke otot rangka dan jantung untuk menopang aktivitas metabolik mereka yang meningkat. Secara bersamaan, aliran darah ke saluran cerna dan ginjal berkurang akibat vasokonstriksi arteriol di organ-organ vital lainnya. Hanya pasokan darah ke otak yang konstan apapun aktivitasnya, baik berolahraga dan istirahat.

#### 2) Hiperemia Aktif

Selama peningkatan aktivitas metabolik, misalnya ketika otot rangka berkontraksi sewaktu olahraga, konsentrasi lokal sejumlah bahan kimia organ tersebut berubah. Sebagai contoh, konsentrasi lokal  $O_2$  berkurang sewaktu sel-sel yang aktif bermetabolisme menyerap lebih banyak  $O_2$  untuk menunjang

fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP. Hal ini dan perubahan kimiawi lain menyebabkan dilatasi arteriol dengan memicu relaksasi otot polos arteriol sekitar. Vasodilatasi arteriol lokal kemudian meningkatkan aliran darah ke daerah tersebut. Peningkatan aliran darah ini sebagai respons terhadap peningkatan aktivitas jaringan, disebut hiperemia aktif.

### 3) Perubahan Metabolik Lokal yang Mempengaruhi Jari-Jari Arteriol

Berbagai perubahan kimiawi lokal bekerja bersama untuk melakukan penyesuaian lokal pada kaliber arteriol yang menyamakan aliran darah dengan kebutuhan jaringan. Faktor-faktor kimiawi lokal yang dapat menimbulkan relaksasi otot polos arteriol sehingga meningkatkan aliran darah, yaitu : Penurunan  $O_2$ , Peningkatan  $CO_2$ , Peningkatan Asam, Peningkatan  $K^+$ , Peningkatan Osmolaritas, dan Pelepasan Adenosin

Penyebab laju aliran darah menurun adalah: (Sherwood, 2019)

#### a. Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel pada awalnya dikenali melalui gangguan vasodilatasi terhadap stimulus-stimulus spesifik seperti asetilkolin atau bradikinin, namun pemahaman yang lebih luas terhadap istilah tersebut tidak hanya mencakup penurunan vasodilatasi, akan tetapi juga keadaan proinflamasi dan protrombotik yang berhubungan dengan disfungsi endotel (Wuysang 2014).

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). 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 *brakhiocephalica* atau *subclavia* pada ekstremitas bawah (Habibie 2017).

Aterosklerosis menjadi penyebab paling banyak dengan kejadian mencapai 4% populasi usia diatas 40 tahun, bahkan 15-20% pada usia lebih dari 70 tahun. Kondisi aterosklerosis tersebut terjadi sebagaimana pada kasus penyakit arteri koroner begitu juga dengan

faktor resiko mayor seperti merokok, DM, dyslipidemia & hipertensi, Stenosis arteri atau sumbatan karena aterosklerosis, thrombo-embolism dan vaskulitis dapat menjadi penyebab PAD (Habibie 2017).

Faktor resiko pada penderita PAD (*Peripheral arterial disease*) yang simptomatik yaitu : Pada penderita diabetes, orang yang merokok, hipertensi, jenis kelamin (Laki-laki), Ras, bertambahnya usia, dislipidemia, keadaan hiperkoagulitas, hiperhomosisteinemia, kondisi inflamasi sitemik dan Insufisiensi ginjal (Habibie 2017).

b. Remodeling pembuluh darah

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, *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. Fisiologi pembuluh darah (Sherwood, 2019).

a. Pembuluh Darah

Pembuluh darah merupakan saluran yang memiliki fungsi sebagai pengangkut dan mendistribusikan darah keseluruh tubuh

untuk memenuhi kebutuhan tubuh akan oksigen, pengantaran nutrisi dan pembuangan zat sisa serta pengatur signal hormon yang menunjang keberlangsungan hidup manusia.

Pada sistem vaskuler yang saling terkait yaitu melalui sirkulasi bagian jantung. Sistem sirkulasi terbagi atas dua yaitu sirkulasi pulmonal dan sirkulasi sistemik, sistem sirkulasi pulmonal merupakan peredaran darah dari ventrikel kanan jantung menuju paru-paru dan akhirnya kembali lagi ke jantung pada atrium kiri. Pada peredaran darah inilah darah melakukan pertukaran gas di paru-paru. Sirkulasi sistemik merupakan peredaran darah yang akan dimulai dari ventrikel kiri menuju ke aorta untuk dipompakan darah keseluruh tubuh kemudian kembali lagi ke antrium kanan. Pada kedua sistem tersebut 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.

## b. Struktur Pembuluh Darah

Pembuluh darah terdiri atas empat jenis, yaitu arteri, arteriol vena, dan kapiler.

### 1) 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.

### 2) 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 penyesuaian 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.

b. Vasodilatasi

Vasodilatasi adalah suatu keadaan dimana terjadi penurunan kontraksi otot polos sirkular dinding arteriol 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.

3) 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*.

#### 4) 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.

### **C. Tinjauan Umum *Intracellular Adhesion Molecule-1***

#### **1. Struktur ICAM-1 (*intracellular Adhesion Molecule-1*)**

ICAM-1 (*intracellular Adhesion Molecule-1*) merupakan molekul adhesi yang memiliki berat molekul sekitar 95 kDa dari super immunoglobulin yang ditemukan pada limfosit, endotel pembuluh darah, sel epitel, makrofag dan sel dendrit. (Yasemin 2012).

ICAM-1 merupakan glikoprotein transmembran dari salah satu kelompok molekul adhesi superfamily immunoglobulin yang diekspresikan secara konstitutif dalam sel endotelium yang memiliki fungsi sebagai imunologik (Benedicto et al. 2019). Setiap molekul tersebut ditandai disetiap immunoglobulin yang berbeda yang terdapat pada tonjolan sitoplasma, transmembran dan kemudian semua protein ditandai dengan tujuh ekson dan enam intron pada kromosom Sembilan belas (19) (Susanto, 2010). Ekspresi protein adhesi sel endotel diinduksi oleh mediator berupa peptida yang fungsinya untuk menurunkan atau meningkatkan respon imun, inflamasi dan respon tubuh terhadap (sitokin) dan sekelompok sitokin (interleukin) serta oksidan spesifik (Rashad et al. 2019). ICAM-1 merupakan biomaker yang dapat diukur untuk melihat terjadinya aterosklerosis (Ballantyne and Entman 2002).

Bagian ekstraselluler dari ICAM-1 disusun menjadi lima domain yang mirip dengan immunoglobulin. ICAM-1 di ekspresikan secara konstitutif dalam jumlah rendah di sepanjang permukaan luminal dari sel endotel dan juga diekspresikan oleh leukosit, sel epitel dan fibroblast. Ekspresi

ICAM-1 sangat meningkat setelah dirangsang oleh sitokin misalnya IL-1 (Interleukin-1), TNF- $\alpha$  (Tumor Nekrosis Faktor), IFN- $\gamma$  (Interferon Gamma) atau endotoksin bacterial (David,2019)

## 2. Peran Fisiologis ICAM-1 (*Intracellular Adhesion Molecule-1*)

Secara umum ICAM-1 memiliki peran penting dalam pengembangan system saraf, respon imun dan respon inflamasi. Sedangkan secara khusus ICAM-1 berpartisipasi dalam proses pembentukan sel inflamasi, sebagai fungsi efektor leukosit, sebagai sel adhesi dari sel antigen, sebagai pathogenesis mikroba dan sebagai jalur transduksi sinyal (Cascades 2000).

ICAM-1 merupakan bagian dari endothelium berfungsi memberi respon inflamasi yang terjadi secara langsung pada dinding pembuluh darah, pada fase inflamasi ditandai oleh adanya eritema, edema, rasa hangat pada kulit, rasa sakit, hingga kehilangan fungsi selain itu ICAM-1 juga memiliki peran antara lain sebagai proses perpindahan leukosit yang berasal dari pembuluh darah menuju ke dalam jaringan disisi lain juga sebagai titik temu atau sinaps imunologis saat terjadi aktivasi sel T (Wolf and Lawson, 2014).

*Intercellular Adhesion Molecule-1* berperan penting pada respon imun bawaan maupun adaptif. Gen ini terlibat dalam migrasi leukosit trans-endothelial ke lokasi inflamasi, serta interaksi antara *antigen presenting cell* (APC) dan sel T (pembentukan sinaps imunologis) (Lawson, Wolf 2009). Sistem kekebalan tubuh mengekspresikan ICAM-

1 pada sel-sel dari garis keturunan monosit-makrofag, limfosit B, sel plasma, dan pada memori dan limfosit T yang diaktifkan. Hubungan antara ICAM-1 dan bentuk reseptor reseptor LFA-1 yang diaktifkan memiliki banyak peran penting dalam fenomena adhesi yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh. Fungsi dasarnya adalah induksi adhesi sel-sel spesifik dan reversibel yang memungkinkan komunikasi interselular, mekanisme pertahanan yang dimediasi sel T, dan respons inflamasi. Selain itu, ICAM1 juga terlibat dalam interaksi sel leukosit-endotel, diferensiasi sel, dan pada banyak komplikasi patologis seperti *acquired immunodeficiency syndrome*, keganasan asal myeloid dan lymphoid, dan asma alergi (Roy et al, 2001).

Batas kadar nilai normal ICAM-1 pada orang sehat yaitu,0,05-8,0 ng/ml (Tsoyi et al. 2009) Pasien dengan penderita gagal ginjal yang memiliki kadar ICAM-1 yang tinggi memiliki kelangsungan hidup yang lebih pendek bahkan ini akan menjadi prediksi terkuat dari kematian dibandingkan dengan orang yang sehat. Jadi molekul adhesi ini menjadi penanda awal kelangsungan hidup pada pasien Hemodialisis (Papagianni et al. 2003).

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-inflamasi 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 adhesi ini akan berikatan dengan reseptornya pada leukosit. Leukosit dalam aliran darah mengekspresikan molekul adhesi yaitu selectin-L akan berikatan dengan ligan selectin-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 ke dinding 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 faktor 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

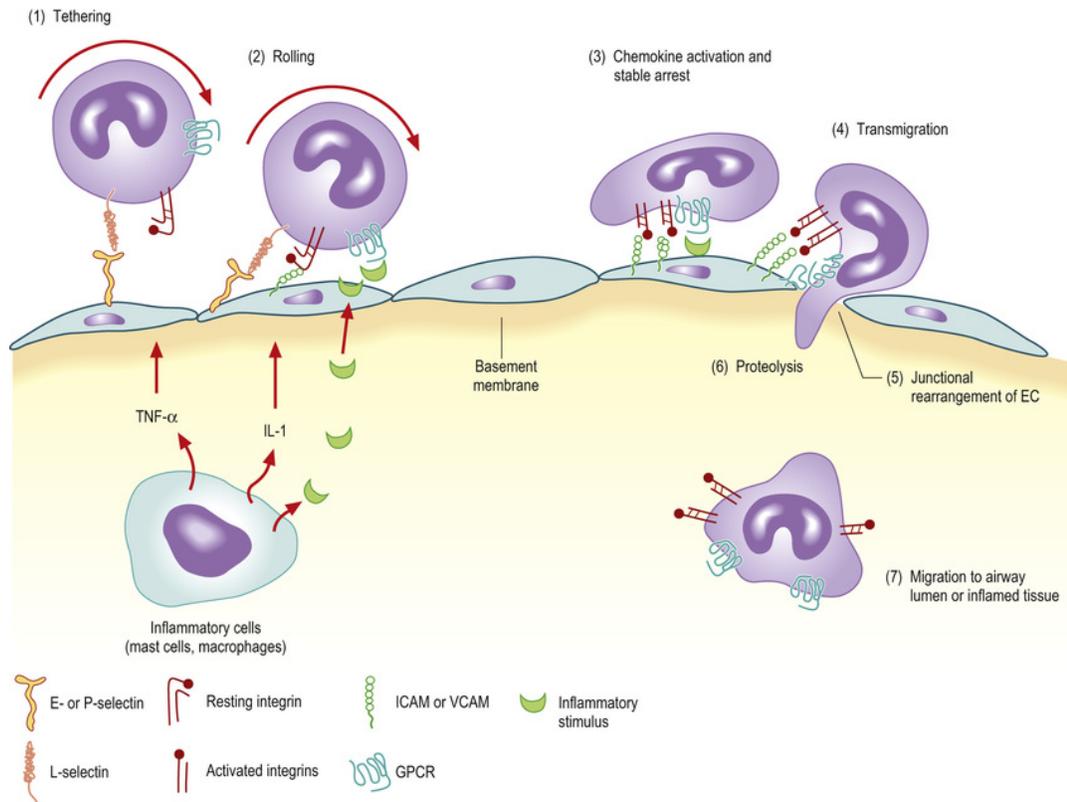
berikatan dengan integrin pada permukaan sel leukosit sehingga terjadi adhesi yang kuat.

#### 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), leucotrine (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.



**Gambar 2.2:** Proses Migrasi Leukosit Dari Dalam Pembuluh Darah Ke Jaringan Ekstrasel.

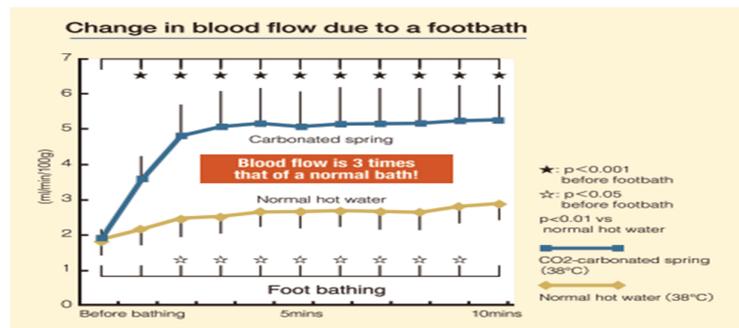
#### D. Bicarbonat JESC CREA (BC – 2 000)

Bicarbonat CREA adalah alat yang berfungsi untuk mencampur dua senyawa yang berbeda yaitu air ( $H_2O$ ) dan Karbondioksida ( $HCO_3$ ), Karbon Dioksida ( $CO_2$ ) yang bercampur dengan air ( $H_2O$ ) secara kimia akan membentuk asam karbonat ( $H_2CO_3$ ) (Kyung, 2013). Namun asam tersebut terdisosiasi dengan sangat cepat dalam kondisi berair hingga menjadi bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) dan  $H^+$ , oleh karena itu asam karbonat tidak akan bertahan dalam waktu yang lama (Wang et al, 2016). Alat ini memiliki saluran yang berbeda yang dikelilingi oleh membran yang berfungsi sebagai tempat

yang akan dilewati oleh air dengan suhu tertentu, maka dari itu ketika saluran ini menerima karbon dioksida dengan tekanan yang tinggi maka gas karbon dioksida tersebut berdifusi dan akan larut dalam air kemudian menuju ketekanan yang lebih rendah sehingga air kaya akan karbon dioksida (JesC,2013).

Alat ini memiliki mekanisme kerja dengan maksimum konsentrasi 1.300ppm, semakin tinggi karbonasi air maka semakin tinggi tingkat keefektifannya dan semakin cepat proses pencampurannya maka semakin tinggi konsentrasinya (JesC,2013).

Pengujian terhadap alat Bicarbonat CREA melalui perendaman tungkai bawah menunjukkan hasil bahwa terjadi perubahan aliran darah secara signifikan (JSC CO. 2013).



**Gambar 2.3:** 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).

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

LDF (*Laser Doppler flowmetry*) adalah alat yang memiliki sinar inframerah dari laser yang berdaya rendah yang akan dihubungkan dengan komputer melalui bluetooth untuk mengetahui hasil kecepatan aliran darah dan konsentrasi sel darah merah, ketika alat tersebut diaplikasikan pada kulit maka cahaya inframerah akan menembus kedalam jaringan sekitar 1,0 mm sampai 1,5 mm untuk mengukur perfusi darah mikrovaskuler kulit di dermis (Degenhardt 2014).

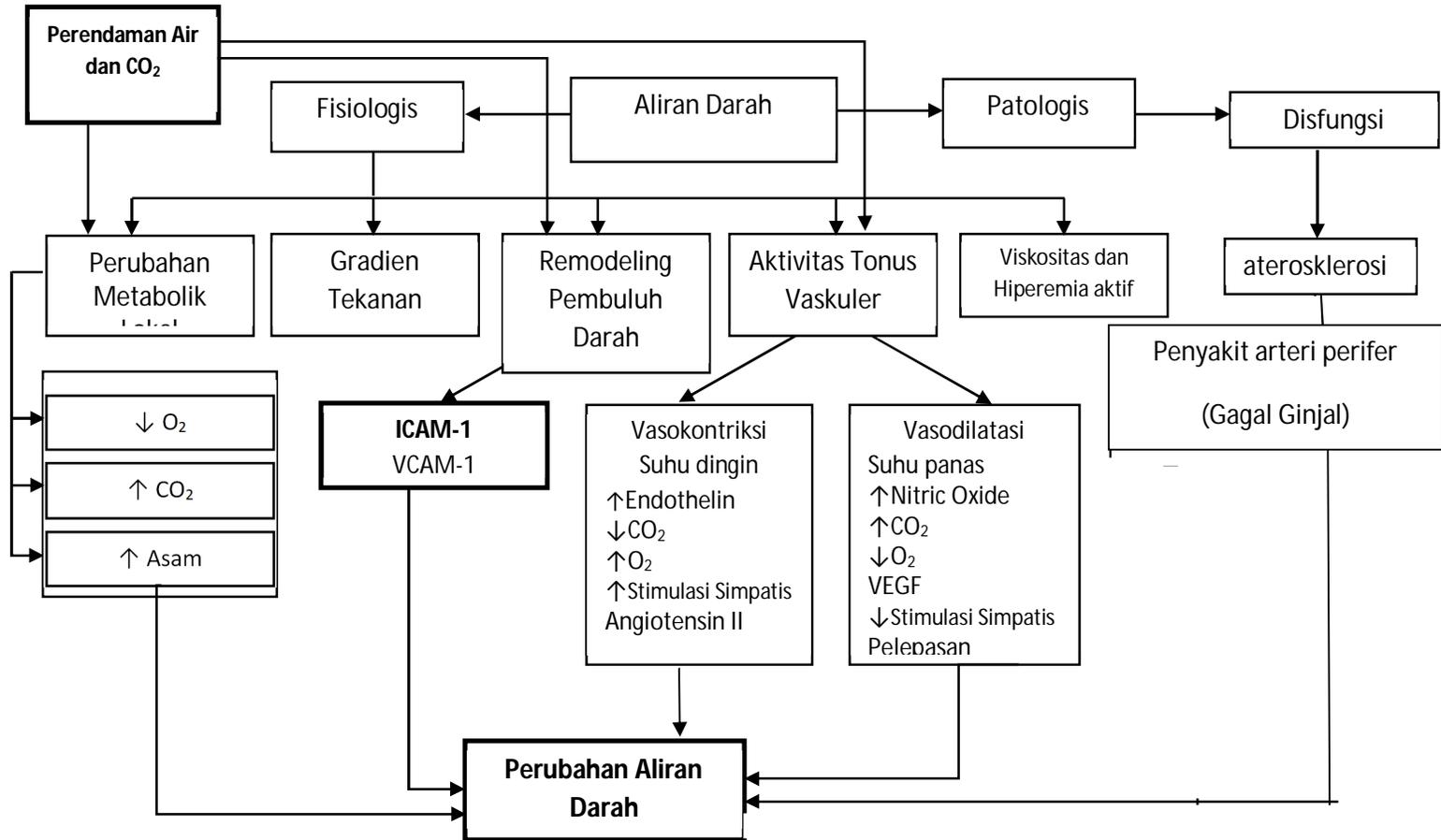
*Laser doppler flowmetry* digunakan untuk mengetahui gangguan mikrovaskuler perifer seperti pada penderita diabetes mellitus, aterosklerosis, disfungsi ginjal, hipertensi dan penyakit jantung (Degenhardt 2014).

LDF ini akan ditempelkan pada lapisan kulit terutama pada lapisan kulit epidermis yang paling dangkal yang memiliki kepadatan tertinggi dari arteriovenous dengan kedalaman 1,0-1,5 mm dari sinar laser, ketika alat ini ditempelkan pada kulit ada lima komponen yang akan mengatur aliran darah yaitu *Heart activity* (2,0-0,6 Hz), *Respiratory activity* (0,6-0,15 Hz), *Neurogenic sympathetic activity controlling the arteriovenous shunt and vascular smooth*

*muscle* (0,15-0,06 Hz), *Myogenic activity* (0,06-0,02 Hz), and *Endothelial activity* (<0,002 Hz) (Degenhardt 2014).

Alat LDF yang peneliti gunakan dalam penelitian 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).

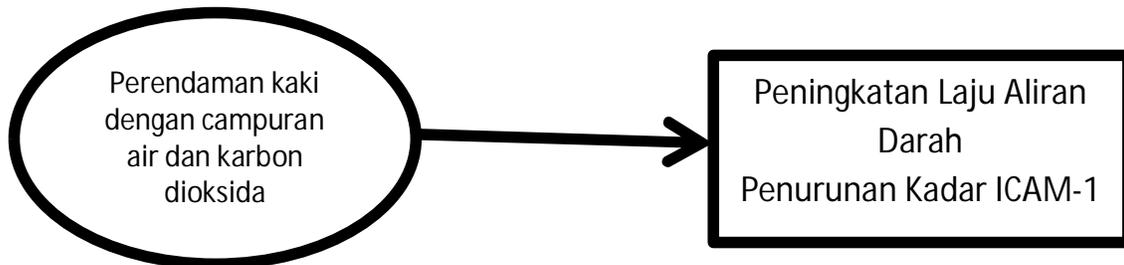
## F. Kerangka Teori



Keterangan:   : Variabel yang diteliti

  : Variabel yang Tidak diteliti

## G. Kerangka Konseptual



Keterangan :

Variabel independen

=



Variabel dependen

=



## H. Hipotesis Penelitian

2. Ada penurunan laju aliran darah pada kelompok perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida pada penderita gagal ginjal.
3. Ada penurunan kadar ICAM-1 pada kelompok perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida pada penderita gagal ginjal.

## 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.	ICAM-1	Remodeling Pembuluh darah . Kadar ICAM-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 hari ke-1 dan hari ke-28.	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 hari ke-1 dan hari ke-28 .	Nominal