

ARTIKEL PENELITIAN

Pengaruh Perendaman Kaki dalam Campuran Air dan Karbondioksida Terhadap Perubahan Nilai Aliran Darah dan Kadar ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) Pada Orang Sehat

Masrah Hasan¹, Fatmawati², Yammar³

1. Fakultas Keperawatan dan Kebidanan, Universitas Puangrimanggalatung

Korespondensi: Masrah Hasan, masrah.nh@gmail.com, 082393347168

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan CO₂ terhadap perubahan ICAM-1 sehingga menyebabkan peningkatan aliran darah pada orang sehat.

Metode: Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan desain *One-Group Pretest - Posttest Design* dengan jumlah sampel 14 orang sehat berusia 18-73 tahun yang dipilih dengan teknik *purposive sampling*. Penelitian dilakukan dengan cara merendam kedua kaki dengan campuran air dan CO₂ bersuhu 38°C dan lama perendaman keseluruhan 20 menit. Aliran darah diukur pada kaki sebelum, intervensi dan setelah perendaman menggunakan pocket LDF. Selanjutnya dibandingkan dengan kadar ICAM-1 pada serum darah. **Hasil:** penelitian menunjukkan terdapat peningkatan rata-rata aliran darah pada saat perendaman. Sedangkan pada kadar ICAM-1 tidak ada perubahan yang bermakna sebelum, intervensi dan setelah perendaman. Analisis multivariat yang digunakan untuk melihat hubungan antara nilai aliran darah dan kadar ICAM-1 tidak menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Perendaman kaki dalam campuran air dan karbondioksida berpengaruh pada terjadinya peningkatan rata-rata nilai aliran darah tungkai, namun tidak diikuti dengan ekspresi kadar ICAM-1 yang bermakna.

Kata kunci: Perendaman kaki; kadar ICAM-1; aliran darah

Abstract

Objective: This study aims to examine the effect of foot immersion in a mixture of water and CO₂ on ICAM-1 changes resulting in an increase blood flow in healthy people. **Method:** This type of research is experimental with the design of *One-Group Pretest-Posttest Design*, with a sample of 14 healthy people aged 18-73 years selected by *purposive sampling technique*. The study was soaking both feet with a mixture of water and CO₂ at 38 °C and an overall duration of 20 minutes. Blood flow is measured on the feet before, during immersion and after immersion using pocket LDF. Furthermore, it was compared with ICAM-1 levels in blood serum. **Result:** The results showed an increase in the average blood flow during immersion. Whereas at ICAM-1 levels there were no significant changes before, intervention and after immersion. Multivariate analysis used to see the relationship between blood flow values and ICAM-1 levels did not show a significance value ($p > 0.05$). **Conclusion:** Soaking the feet in a mixture of water and carbon dioxide has an effect on the increase in the average value of limb blood flow, but not followed by a significant expression of ICAM-1 levels.

Keywords: Foot immersion; ICAM-1 levels; blood flow

PENDAHULUAN

Endotel merupakan sekat pemisah yang ada pada pembuluh darah dan diseluruh tubuh bersifat semipermeable sangat berperan efektif untuk mengatur pertukaran darah pada jaringan perifer.¹ Endotel vaskular memiliki peran homeostatis vaskular, penyerapan nutrisi dan buangan sisa metabolisme, menjaga keseimbangan trombosis dan fibrinolysis, inflamasi serta koagulasi. Endotel juga memproduksi material-material vasodilator diantaranya yakni Nitrit Oxide (NO), Prostaglandin, *C-type natriuretic peptide*, dan juga factor-faktor *endothelium-derived hyperpolarizing*.²

Pada permukaan endotelium terdapat superfamily immunoglobulin yang melekat salah satunya adalah ICAM-1 memiliki peran dalam imunologik.³ ICAM-1 merupakan bagian dari endotel berfungsi memberi respon berupa penyempitan pertambahan plak aterosklerosis sebagai respon inflamasi secara langsung pada dinding pembuluh darah selain itu ICAM-1 juga memiliki peran antara lain sebagai penangkap yang cekatan serta proses membuka jalan untuk perpindahan leukosit yang berasal dari pembuluh darah menuju kedalam jaringan disisi lain juga sebagai titik temu atau sinaps imunologis saat terjadi aktivasi sel T secara umum pada sistem kerja pada endotel ICAM-1 diekspresikan pada tingkat paling rendah kemudian meningkat pada saat terjadi paparan mengarah ke proses inflamasi.⁴ Juga diperkuat oleh peneliti lainnya yang mengemukakan bahwa hilangnya kadar ICAM-1 serta L-selectin dapat meningkatkan keparahan pada inflamasi dengan menghambat penyembuhan minimal saat berkurangnya kadar ICAM-1 menunda proses

penyembuhan pada inflamasi yang terjadi.⁵

Berdasarkan sifat kimia saat masuk ke aliran darah Karbon Dioksida CO₂ menyatu dengan air H₂O pada penyatuan ini menghasilkan asam karbonat (H₂CO₃).⁶ H₂CO₃ dalam jumlah sedikit dan terurai dengan sangat cepat sesuai kondisi suhu serta tekanan di sekitarnya.⁷

Peningkatan nilai aliran darah pada saat di lakukan perendaman dengan campuran CO₂ pada air dengan suhu dalam derajat yang berbeda-beda yakni 23°C, 34°C dan 41°C pemberian air dengan campuran CO₂ ini diyakini memberi efek yang signifikan sebagai pengobatan pada penyakit tertentu seperti penyakit perifer, hipertensi bahkan penyakit jantung.⁸

Karbon dioksida (CO₂) adalah perantara utama yang bisa memiliki akses langsung dengan sel otot polos vaskular dan melalui perantara penurunan pH intraseluler dapat meredakan ketegangan pada otot skeletal. Telah dibuktikan oleh beberapa penelitian bahwa terjadi peningkatan PCO₂ maupun menurunkan PO₂ dalam darah dapat menyebabkan terjadinya vasodilatasi yang memberi efek pada peningkatan aliran darah.⁸

Keadaan pH air memiliki kaitan yang sangat erat dengan karbon dioksida yang terkandung didalamnya dimana pada keadaan pH asam atau berada pada kadar yang tinggi maka kadar karbon dioksida berbanding terbalik menjadi semakin rendah sehingga pada reaksi karbon dioksida bercampur dengan air membentuk asam karbonat yang kemudian direduksi menjadi bikarbonat dan karbonat mengakibatkan pH menjadi rendah.⁹ Seiring berkembangnya alat dan metode yang digunakan pada proses penyembuhan luka terbuka seperti luka

akibat penyakit diabetes telah dilakukan percobaan perendaman dengan campuran air dan gas CO₂ menyerap melalui kulit sehingga akan terjadi vasodilatasi terhadap pembuluh darah memberi efek pembentukan jaringan baru yang sehat.¹⁰ Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti mekanisme fisiologis bagaimana pengaruh perendaman kaki dalam campuran air dan CO₂ terhadap kadar ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) dan perubahan aliran darah pada orang sehat.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan desain *One-Group Pretest - Posttest Design*. Adapun populasi didalam penelitian ini adalah orang sehat yang datang ke Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin serta memenuhi kriteria yang telah ditentukan oleh peneliti. Pemilihan sampel penelitian menggunakan teknik *Purposive Sampling* dengan kriteria berusia 18 – 73 tahun yang tidak memiliki riwayat hipertensi, Diabetes Mellitus serta bersedia menjadi responden dengan menandatangani *inform consent* yang diterbitkan oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Adapun jumlah sampel keseluruhan yang memenuhi kriteria dan menyetujui penelitian ini sebanyak 14 orang yang terdiri dari 9 orang laki – laki dan 5 orang perempuan.

Sebelum pengambilan data sampel sebelumnya dilakukan optimalisasi alat oleh peneliti untuk memastikan alat telah dapat digunakan dengan maksimal serta penentuan suhu dan waktu yang tepat untuk melakukan eksperimen ini. Setelah selesai uji coba dan pengoptimalisasian alat maka ditentukan suhu yang dapat digunakan untuk perendaman yang

mendekati suhu tubuh yaitu suhu 38°. Adapun waktu yang digunakan yakni 5 menit sebelum perendaman, 10 menit saat perendaman berlangsung, dan 5 menit setelah perendaman dengan total waktu yang digunakan untuk proses eksperimen ini adalah 20 menit/responden.

Pengumpulan data pada tahap awal dimulai dengan kegiatan wawancara dan pengisian kuesioner mengenai riwayat hipertensi, Diabetes Mellitus, perilaku merokok, konsumsi obat dan aktivitas fisik yang rutin dilakukan. Selanjutnya melakukan pengukuran tekanan darah, denyut nadi dan antropometri (berat badan dan tinggi badan). Subjek kemudian dipersiapkan untuk mengukur aliran darahnya dengan memasang *probe* alat *blood flow meter* di dorsum pedis. Alat ini dapat langsung tersambung ke aplikasi yang sudah terpasang di komputer dengan koneksi nirkabel.

Selanjutnya, responden diberi perlakuan yang sama yakni perendaman kaki dengan air yang dicampur dengan karbon dioksida pada wadah 32 Liter dengan suhu 38°C dan durasi keseluruhan 20 menit per orang. Penelitian dilakukan dengan mengukur aliran darah pada kaki sebanyak tiga kali yakni sebelum (Pre-test), selama perendaman (Intervensi) dan setelah perendaman (Post-test) memakai campuran air dan karbondioksida pada orang yang sama. Selanjutnya hasil tersebut akan dibandingkan dengan kadar ICAM-1 pada serum darah yang di ambil masing-masing Pre-test, Intervensi dan Post-test. Darah diambil di vena mediana cubiti yang telah didesinfeksi dengan alkohol 70%, darah diambil dengan menggunakan *wing needle* 25 G dan langsung dimasukkan ke dalam tabung EDTA untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan di Pusat Penelitian Kesehatan

Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar (HUMRC).

Data nilai aliran darah dan kadar ICAM-1 tiap responden terdiri dari data pre (sebelum) perendaman, intervensi (perendaman) dan post (setelah) perendaman, diolah menggunakan aplikasi SPSS 24. Untuk menilai perbedaan kadar ICAM-1 pre, intervensi dan post perendaman digunakan uji *Repeated ANOVA*, sedangkan untuk nilai aliran darah menggunakan uji *Friedman*. Adapun untuk melihat hubungan kadar ICAM-1 dengan nilai aliran darah digunakan uji *Spearman*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik n=14	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	9	64,3
Perempuan	5	35,7
Usia		
18 – 49 tahun	10	71,4
50 – 64 tahun	3	21,4
> 65 tahun	1	7,1
Indeks Massa Tubuh		
18,5 – 22,9	6	42,9
23,0 – 24,9	4	28,6
> 25	4	28,6
Pekerjaan		
Mahasiswa	7	42,9
Ibu Rumah Tangga	3	21,4
Pegawai/swasta	5	35,7
Riwayat Keluarga DM		
Ada	1	7,1
Tidak Ada	13	92,9
Olahraga Rutin		
Ya	8	57,1
Tidak	6	42,9

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik responden yang menjadi sampel penelitian ini. Responden yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 9 orang (64,3%) dan perempuan 5 orang (35,7%) sebagian besar berusia antara 18-49 tahun (71,4%), berusia 50-64 tahun (21,4%), dan hanya 1 orang berusia >65 tahun (7,1%). Sebagian besar responden adalah

Mahasiswa 7 orang (42,9%), IRT 3 orang (21,4) pegawai/swasta 5 orang (35,7%). Keseluruhan responden sebagian besar tidak memiliki riwayat keluarga menderita DM sebanyak 1 orang (7,1%). Adapun untuk aktivitas olahraga, 8 orang tidak memiliki aktivitas olahraga yang rutin (57,1%), sisanya 6 orang (42,9%).

Table 2. Perbedaan kadar ICAM-1 sebelum, intervensi dan setelah perendaman kaki

Kadar ICAM – 1	Mean ± SD	*p
Pre	243,21±65,47	0,470
Intervensi	235,80±58,15	0,638
Post	240,20±58,63	0,638

*Uji *Wilcoxon*

Tabel 2 memperlihatkan perbedaan kadar ICAM-1 sebelum, saat intervensi dan setelah perendaman kaki dalam campuran air dan kabrondioksida. Nilai kadar ICAM-1 pada subjek penelitian sebelum perendaman menunjukkan nilai median (min/maks) sebesar 238,39 (133,394) pg/dl dengan rata-rata standar deviasi 65,47. Saat intervensi perendaman kaki, menunjukkan nilai median (min/maks) sebesar 228,73 (152,67/346,28) pg/dl dengan rata-rata standar deviasi 58,15. Adapun nilai Nilai kadar ICAM-1 pada subjek penelitian setelah perendaman menunjukkan nilai median (min/maks) sebesar 228,69 (145,04/352,67) pg/dl dengan rata-rata standar deviasi 58,63.

Tabel 3. Perbedaan Nilai Aliran Darah sebelum, intervensi dan setelah perendaman kaki

Nilai Aliran Darah	Min	Maks	Mean ± SD
Pre - Test	2,61	16,95	5,44 ± 3,70
Intervensi	4,24	19,47	8,99 ± 4,28
Post - Test	2,92	15,65	6,27 ± 3,25

*uji *Friedman*

Tabel 3 memperlihatkan gambaran perubahan nilai rata-rata, nilai minimum dan maksimum serta standar deviasi nilai Aliran Darah sebelum, saat intervensi dan setelah melakukan perendaman kaki

dalam campuran air dan karbondioksida. Nilai Aliran Darah pada subjek penelitian sebelum perendaman menunjukkan nilai median (min/maks) sebesar 4,57 (2,61/16,95) ml/menit dengan rata-rata standar deviasi 3,70 ml/menit. Saat intervensi perendaman kaki, menunjukkan nilai median (min/maks) sebesar 7,86 (4,24/19,47) ml/menit dengan rata-rata standar deviasi 4,28 ml/menit. Adapun Nilai Aliran Darah pada subjek penelitian setelah perendaman menunjukkan nilai median (min/maks) sebesar 5,53 (3,26/15,65) ml/menit dengan rata-rata standar deviasi 3,25 ml/menit.

Tabel 4. Hasil Uji korelasi Nilai Aliran Darah – Kadar ICAM-1

Uji Korelasi	*p
Nilai Aliran Darah pre-test - Kadar ICAM-1 pre-test	0,855
Nilai Aliran Darah Intervensi - Kadar ICAM-1 Intervensi	0,643
Nilai Aliran Darah post-test - Kadar ICAM-1 post-test	0,837

Tabel 4 menunjukkan (p) antara Nilai Aliran Darah pre-test dan Kadar ICAM-1 pre-test sebesar 0,855. Selanjutnya, antara Nilai Aliran Darah Intervensi dan Kadar ICAM-1 Intervensi sebesar 0,643. Adapun antara Nilai Aliran Darah post-test dan Kadar ICAM-1 post-test sebesar 0,837. Karena semua nilai signifikansi (p) > 0,05, maka dengan demikian disimpulkan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara Nilai Aliran Darah dan Kadar ICAM-1 pada perendaman kaki ke dalam campuran air dan karbon dioksida.

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh perendaman kaki dengan campuran air dan CO₂ yang signifikan terhadap peningkatan nilai aliran darah. Pengukuran aliran darah dimulai pada pre-test sebelum dilakukan perendaman kemudian dimasukkan kedalam wadah menggunakan air

campuran CO₂, selama perendaman kaki aliran darah mulai meningkat secara signifikan pada sekitar menit ke 6 dan 7 intervensi perendaman lalu kemudian akan menurun kembali ketika perendaman selesai dan kaki dikeluarkan dari air namun tidak serendah pada 5 menit pertama sebelum perendaman. Hal tersebut juga di kemukakan pada sebuah penelitian bahwa terjadi peningkatan aliran darah yang sangat signifikan pada perendaman menggunakan campuran air dan CO₂ dan akan berangsur menurun sesaat setelah selesai perendaman.¹¹

Perendaman menggunakan air yang diperkaya CO₂ dapat memberi efek meningkatkan aliran puncak arteri (hiperemia reaktif), tekanan oksigen transkutan dan meningkatkan aliran darah arteri eksterimitas bawah termasuk meningkatnya aliran darah kutaneus pada orang sehat disebabkan CO₂ berdifusi masuk kedalam kulit ditandai dengan efek hiperemik yang terjadi pada kaki saat intervensi perendaman hingga setelah perendaman berlangsung.¹² Selain itu efek lain yang ditimbulkan oleh campuran air dan karbon dioksida ini berupa efek termal diwaktu yang bersamaan reseptor dingin pada kulit dihambat¹³ sehingga subjek merasa rileks saat perendaman berlangsung. Dikarenakan Konstituen tubuh yang dapat larut dalam air dan larut dalam lemak maka CO₂ dapat melewati membrane dengan bebas pada kecepatan 25 kali lebih tinggi dari O₂.¹²

Pada penelitian ini, aliran darah diyakini meningkat dengan rata – rata 5 hingga 7 kali lipat saat dilakukan perendaman dalam campuran air dan CO₂ ¹¹ diamati melalui kurva rata – rata hasil perendaman 14 sampel sebab. Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* Nilai aliran darah didapatkan bahwa data tidak berdistribusi normal.

Selanjutnya dilakukan uji komparasi dengan *Friedman Test* data aliran darah ini dengan hasil rerata rangking post-test = 1,21, intervensi = 2,93, dan post-test = 1,86 nilai tertinggi terdapat pada Intervensi yakni 2,93. Nilai Chi-square = 21,000 dan nilai $p = 0,000 < 0,05$ sehingga pada uji statistik dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh perendaman kaki dalam air dan karbon dioksida terhadap aliran darah.

Pada penelitian ini hasil pemeriksaan Kadar ICAM-1 menunjukkan nilai yang berbeda – beda pada masing masing sampel baik pada Pre-test, intervensi, maupun post-test terlihat dari tabel kadar ICAM-1 saat intervensi beberapa sampel kadar ICAM-1 meningkat namun pada sampel yang lain mengindikasikan adanya penurunan dalam hal ini didapati nilai yang tidak beraturan pada masing-masing sampel. Belum ada penelitian sebelumnya mengenai perendaman menggunakan air dan CO₂ dan pengaruhnya terhadap Kadar ICAM-1. Hasil uji normalitas Kadar ICAM-1 (*Interceluller Adhesion Molecule-1*) menggunakan *Shapiro-Wilk* menunjukkan bahwa data berdistribusi normal yang kemudian di uji Komparasi menggunakan *Friedman Test* dengan hasil rerata Rangking dengan nilai Pre-test dan Intervensi 1,93 yang mana nilai paling tinggi adalah post-test 2,14 didapati pula nilai Chi-square 0,429 dengan nilai $p = 0,807 > 0,05$. Saat setelah perendaman didapati kulit kaki yang terendam mengalami hiperemik namun efek kemerahan disebabkan oleh penyerapan CO₂ melalui kulit (Hartmann & Drews, 2009), bukan karena reaksi inflamasi sehingga ICAM-1 tidak merespon hal tersebut.

Salah satu yang mungkin membuat Kadar ICAM-1 tidak terpengaruh oleh

perendaman adalah Molekul adhesi antar-1 (ICAM-1, CD54) adalah glikoprotein adhesi sel yang dapat diinduksi dari keluarga supergen imunoglobulin yang diekspresikan pada permukaan berbagai jenis sel. Interaksi ICAM-1 dengan integrin beta2 CD11a / CD18 (LFA-1) dan CD11b / CD18 (MAC-1) pada permukaan leukosit penting untuk migrasi transendotelial mereka ke tempat-tempat peradangan dan fungsinya sebagai molekul kostimulatori untuk aktivasi sel T. ICAM-1 biasanya hanya diekspresikan secara konstitutif pada permukaan sel dan diatur ke atas sebagai respons terhadap berbagai mediator inflamasi. Stimulus ini meningkatkan ekspresi ICAM-1 terutama melalui aktivasi transkripsi gen ICAM-1.¹⁵

Arsitektur promotor ICAM-1 kompleks, berisi sejumlah besar situs pengikatan untuk faktor transkripsi yang dapat diinduksi yang paling penting adalah faktor nuklir-kappa B (NF-kappaB) yang bertindak bersama dengan faktor transkripsi dan ko-aktivator lain melalui interaksi protein-protein tertentu yang memfasilitasi perakitan kompleks transkripsi stereospesifik yang berbeda pada promotor ICAM-1. Kompleks transkripsi ini mungkin menjadi perantara induksi ekspresi ICAM-1 dalam tipe sel yang berbeda dan sebagai respons terhadap rangsangan yang berbeda.¹⁵

Penelitian ini secara uji statistik $p = 0,807 > 0,05$ dan peran ICAM-1 menunjukkan tidak ada pengaruh yang bermakna pada perendaman kaki dalam campuran air dan CO₂ terhadap kadar ICAM-1 baik saat perendaman (intervensi) maupun setelah perendaman (Post-test). Penelitian ini mencoba untuk mencari keterkaitan antara aliran darah dan Kadar ICAM-1 (*Interceluller Adhesion Molecule-1*) dengan memberi perlakuan perendaman kaki dalam campuran air dan

karbon dioksida. Telah dipaparkan bahwa perendaman kaki dengan campuran air dan karbon dioksida terdapat pengaruh terhadap peningkatan nilai aliran darah namun kaitan perendaman dengan Kadar ICAM-1 tidak ada pengaruh secara signifikan. Selanjutnya, hasil data Nilai aliran darah dan Kadar ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) dilakukan uji korelasi *Spearman's rho* Pre-test Nilai Aliran darah dan Pre-test Kadar ICAM-1 dengan 14 sampel dengan nilai $p = 0,899$, karena $p > 0,05$ ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara Pre-test Nilai aliran darah dan Pre-test Kadar ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) begitu pula dengan Intervensi nilai aliran darah dan Intervensi Kadar ICAM-1 $p = 0,088$, $p > 0,05$ hal yang sama terjadi pada post-test nilai aliran darah dan post-test Kadar ICAM-1 dengan nilai $p = 0,523$, $p > 0,05$ dengan demikian dari ketiga korelasi tersebut dapat disimpulkan bahwa antara Nilai aliran darah dan Kadar ICAM-1 tidak memiliki hubungan yang bermakna. Hal tersebut terjadi mungkin dikarenakan

DAFTAR PUSTAKA

1. Frank PG, Lisanti MP. ICAM-1: role in inflammation and in the regulation of vascular permeability. *AJP Hear Circ Physiol*. 2008;295(3):H926–7.
2. Wuysang AD. Disfungsi endotel, inflamasi, dan protrombosis pada migren. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2014.
3. Hadisaputra W. Endometriosis : Tinjauan Perangai Immunopatobiologi sebagai Modalitas Baru untuk Menegakkan Diagnosis Endometriosis Tanpa Visualisasi Laparoscopi (Kajian Pustaka). *Maj Obs Ginekol Indones*. 2016;180–4.

ICAM-1 merupakan molekul adhesi penanda inflamasi pada keadaan normal tidak berekspresi meskipun ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) masih selalu ada dipermukaan endotel dalam dengan kadar yang sangat rendah.

SIMPULAN

Peneliti menemukan bahwa perendaman kaki dalam campuran air dan karbondioksida berpengaruh pada terjadinya peningkatan rata-rata nilai aliran darah kaki, namun hal ini tidak diikuti dengan perubahan kadar ICAM-1 yang bermakna. Dengan demikian disimpulkan bahwa efek lokal dari karbondioksida yang berdifusi ke dalam arteri yang mempengaruhi perubahan rata-rata nilai aliran darah kaki

DUKUNGAN FINANSIAL

-

UCAPAN TERIMA KASIH

-

KONFLIK KEPENTINGAN

-

4. Alexiou S. The effect of water temperature on the human body and the swimming effort. *Biol Exerc*. 2014;10(2):9–23.
5. Nagaoka T, Kaburagi Y, Takehara K, Steeber DA, Tedder TF, Sato S. Delayed Wound Healing in the Absence of Intercellular Adhesion Molecule-1 or L-Selectin Expression. 2000;157(1):237–47.
6. Cho J K, Irvin F H. Carbon dioxide angiography. *Inf Healthc*. 2016;
7. Wang H, Zeuschner J, Eremets M, Troyan I, Williams J. Stable solid and aqueous H_2CO_3 from CO_2 and H_2O at high pressure and high

- temperature. *Nat Publ Gr.* 2016;(January):2–9.
8. Ito T, Moore JI, Koss MC. Topical application of CO₂ increases skin blood flow. Vol. 93, *The Journal of investigative dermatology.* 1989. p. 259–62.
 9. Prasetyawan IB, Maslukah L, Rifai A. Pengukuran Sistem Karbon Dioksida (Co₂) Sebagai Data Dasar Penentuan Fluks Karbon Di Perairan Jepara. *Bul Oseanografi Mar.* 2017;6(1):9.
 10. Hirohisa. Rejuvenating the Age of Your Blood Vessels 'Carbonated Bathing'. *JSC CO.* 2013;
 11. Sato M, Sugenoja J, Sato H, Kudoh M, Nishimura N, Matsumoto T, et al. Effects of CO₂-bath immersion (100 ppm) on thermoregulatory responses in humans. *J Therm Biol.* 2004;29(7-8 SPEC. ISS.):805–8.
 12. Hartmann BR, Bassenge E, Hartmann M. Effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in intermittent claudication: Results of a controlled trial. *Angiology.* 1997;48(11):957–63.
 13. Nishimura N, Inukai Y, Ogata A, Sakakibara H, Nishiyama T, Sugenoja J, et al. Effects of repeated carbon dioxide-rich water bathing on core temperature, cutaneous blood flow and thermal sensation. *Eur J Appl Physiol.* 2003;87(4–5):337–42.
 14. Hartmann B, Drews B. CO₂ Balneotherapy for Arterial Occlusion Diseases *: Physiology and Clinical Practice. *Inst Appl Physiol Balneol Univ Freibg.* 2009;
 15. Roebuck KA, Finnegan A. Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukoc Biol.* 1999;66(6):876–88.