

# EKSPRESI $\beta$ -ENDORFIN PADA PENURUNAN NYERI INFLAMASI PASCA TERAPI BEKAM KERING

Imam Subadi  
Hening Laswati

Fakultas Vokasi Universitas Airlangga, Jl. Sri Ikana 65 Surabaya 60286,  
Telp. 031-5053156 isubadi\_roesdam@yahoo.co.id

Diterima: 30 Mei 2014

Layak Terbit: 7 Agustus 2014

**Abstract. Expression of B-Endorphin In Relieving Inflammation Pain after Dry Cupping Therapy.** Pain is a chief complaint most frequently seen in daily practice. Dry cupping therapy has been used for pain management but the mechanism of action is unclear. Beta endorphin is an endogenous morphin that can relief pain. The objective of this study is to show the relationship between  $\beta$ -endorphin expression and pain relief in dry cupping. This experimental study employed randomized control group post test design. Twenty four Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were assigned to three groups of 8 subjects, which were normal rats (control negative), group undergoing Complete Freund's Adjuvant (CFA) only (control positive group) and group undergoing CFA and dry cupping (negative pressure: - 200 mmHg, 5 minutes). Samples were retrieved from skin and performed immunohistochemical of monoclonal anti  $\beta$ -endorphin. Pain threshold reaction time was measured by hot-plate. Data were then statistically analysed by Independent-Sample t Test, Linear Regresion analysis using SPSS version 17. This study found out that expression of  $\beta$ -endorphin,  $p= 0.000$  and pain threshold reaction time on dry cupping,  $p= 0.001$  had increased compared with the control group. There was relation between increased  $\beta$ -endorphin with pain threshold reaction time in dry cupping ( $\beta= 0.542$ ;  $p= 0.030$ ). In other words, dry cupping can decrease pain caused by the expression of  $\beta$ -endorphin.

**Keywords :** dry-cupping therapy, pain,  $\beta$ -endorphin

**Abstrak. Ekspresi B-Endorfin Pada Penurunan Nyeri Inflamasi Pasca Terapi Bekam Kering.** Nyeri merupakan keluhan utama yang sering dikeluhkan dalam praktek sehari-hari. Terapi bekam kering telah digunakan sebagai pengobatan nyeri namun mekanisme penurunan nyeri belum diketahui. Beta endorfin adalah morfin endogen yang dapat menurunkan nyeri. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara ekspresi  $\beta$ -endorfin dan penurunan nyeri nyeri pasca terapi bekam kering. Penelitian ini menggunakan rancangan *randomized control group post test only design*. Dua puluh empat tikus jenis Wistar (*Rattus norvegicus*) secara random dibagi menjadi tiga kelompok yang masing-masing terdiri dari 8 ekor tikus yaitu kelompok kontrol negatif (tikus normal), kelompok induksi nyeri dengan Complete Freund's Adjuvant (CFA) saja (kontrol positif) dan kelompok yang diberi induksi nyeri dan terapi bekam kering (tekanan negatif: - 200 mmHg, 5 menit). Sampel

diambil dari kulit dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal anti-  $\beta$ -endorfin. Waktu reaksi ambang nyeri diukur memakai *hot-plate*. Data dianalisa dengan Anova oneway dan Regresi Linier dengan menggunakan SPSS versi 17. Hasil Penelitian menunjukkan terjadi peningkatan ekspresi  $\beta$ -endorfin,  $p=0,000$  dan waktu reaksi ambang nyeri pada terapi bekam kering  $p=0,001$  dibandingkan kelompok kontrol. Terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi  $\beta$ -endorfin dengan peningkatan waktu reaksi ambang nyeri pada terapi bekam kering ( $\beta=0,542$ ;  $p=0,030$ ). Dengan kata lain, terapi bekam kering mampu menurunkan nyeri yang disebabkan ekspresi  $\beta$ -endorfin.

**Kata kunci** : terapi bekam kering, nyeri,  $\beta$ -endorfin

Nyeri merupakan keluhan utama yang paling sering dijumpai dalam praktek dokter sehari-hari (Smith *et al.*, 1999). Penelitian tentang nyeri di 15 negara di Eropa dilaporkan bahwa prevalensi nyeri kronis adalah sebesar 19% (Breivik *et al.*, 2006). Prevalensi nyeri kronis di Amerika Serikat sebesar 30,7% (Johanes *et al.*, 2010), sedangkan di Hong Kong sebesar 34,9% (Wong dan Feilding, 2011). Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi nyeri kronis di negara sedang berkembang 41 % (Croft *et al.*, 2010). Survei pada 4683 orang desa dan 1071 orang kota di Jawa Tengah, didapatkan angka kejadian nyeri 23,6% di desa dan 31,3% di kota (Darmawan *et al.*, 1992).

Dampak nyeri kronis mengganggu kehidupan sehari-hari. Nyeri kronis berdampak pada gangguan tidur, aktifitas olah raga, berjalan, melakukan pekerjaan rumah tangga, menghadiri kegiatan sosial, kehidupan seksual dan kemandirian pola hidup (Breivik *et al.*, 2006), kualitas hidup (Katz, 2002) dan pekerjaan (Smith *et al.*, 2001). Di Amerika Serikat, dampak ekonomi nyeri kronis diperkirakan senilai 61, 2

milyard dollar Amerika setiap tahun yang disebabkan waktu produktif yang hilang (Reyes-Gibby *et al.*, 2008).

Saat ini penanganan nyeri kronis meliputi terapi farmakologi, non farmakologi dan terapi intervensi. Terapi farmakologi meliputi obat-obat *nonsteroid anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dan steroid (Buvanendran dan Lipman, 2010), opioid (Inturrisi dan Lipman, 2010) dan terapi herbal (Kaye *et al.*, 2011). Sampai saat ini penanganan nyeri didominasi oleh NSAIDs (Buvanendran dan Lipman, 2010). Pemberian NSAIDs berkepanjangan menimbulkan komplikasi (Brattwall *et al.*, 2010). Gejala yang muncul akibat komplikasi NSAIDs antara lain dispepsia, tukak lambung, dan perdarahan lambung (Fujimori *et al.*, 2010; Pountos *et al.*, 2011).

Bangsa Indonesia mempunyai berbagai terapi alternatif, salah satu dari terapi alternatif tersebut adalah terapi bekam kering. Masyarakat menggunakan terapi bekam untuk menyembuhkan sakit kepala, pegal linu, nyeri sendi, rematik, masuk angin (Kasmui, 2012). Terapi bekam dikenal dua macam metode yaitu terapi bekam kering dan terapi bekam basah. Terapi bekam kering adalah metode terapi dimana kulit dilakukan pengekapan atau pemberian tekanan negatif tanpa tusukan, sedangkan terapi bekam basah adalah metoda terapi dimana darah dikeluarkan dari tubuh melalui permukaan kulit dengan cara penusukan pada kulit kemudian dilakukan pengekapan (Michalsen *et al.*, 2009). Masyarakat menggunakan terapi bekam kering untuk nyeri yang ringan, sedangkan terapi bekam basah digunakan bila nyeri berat.

Meskipun telah dikenal manusia sejak ribuan tahun yang lalu, sampai saat ini penelitian terapi bekam sangat terbatas (Osborn, 2010). Pada dekade terakhir dilaporkan terapi bekam basah efektif untuk menurunkan nyeri kepala (Ahmadi *et al.*, 2008), *brachialgia parasthetica nocturna* (Ludtke *et al.*, 2006), *carpal tunnel syndrome* (Michalsen *et al.*, 2009), nyeri punggung bawah (Farhadi *et al.*, 2009). Peneliti lain melaporkan bahwa terapi bekam kering efektif menurunkan nyeri leher (Lauche *et al.*, 2012) dan nyeri pinggang (Kim *et al.*, 2011). Mekanisme penurunan nyeri inflamasi terapi bekam kering sampai saat ini belum jelas.

Analgesik opioid adalah obat yang paling efektif dan sering digunakan untuk mengurangi nyeri sedang sampai berat. Salah satu opioid endogen adalah  $\beta$ -endorfin yang paling utama dikode oleh *proopiomelanocortin* (POMC) (Koneru *et al.*, 2009). Opioid menghambat produksi L-glutamat di terminal sentral aferen primer pada kornu dorsal medula spinalis dan juga menghambat timbulnya potensial aksi pada terminal perifer aferen primer sehingga transmisi saraf tidak terjadi yang berakibat nyeri menurun. Hipotesa penelitian ini adalah penurunan nyeri inflamasi disebabkan ekspresi  $\beta$ -endorfin, mengingat sel yang mengalami stres merangsang hipofise mengekspresikan proopiomelanocortin yang memicu  $\beta$ -endorfin.

## **METODE**

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only control group design*. Kelaikan etik diperoleh dari

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Dua puluh empat tikus putih jenis Wistar (*Rattus norvegicus*) secara random dibagi menjadi tiga kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari 8 ekor tikus putih. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol negatif yaitu tikus yang tidak mendapat apa-apa. Kelompok kedua adalah kelompok kontrol positif yaitu tikus yang hanya mendapat induksi nyeri Complete Freund's Adjuvant (CFA), sedangkan kelompok ketiga adalah kelompok perlakuan yaitu selain diinduksi nyeri juga dilakukan terapi bekam kering. Penelitian dilakukan di beberapa laboratorium yang berbeda. Pembuatan jaringan model dilakukan di Laboratorium Departemen Farmakognisi dan Sitokimia Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Pembuatan preparat dan foto dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Pewarnaan teknik imunohistokimia dan penghitungan dilakukan di Laboratorium Biomolekuler dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Model hewan nyeri inflamasi yaitu tikus putih diinjeksi 100  $\mu$ L CFA pada permukaan plantar kaki ipsilateral. Empat puluh delapan jam setelah induksi nyeri, model hewan nyeri inflamasi yang terjadi dilakukan terapi bekam kering pada kelompok perlakuan. Terapi bekam kering adalah pemberian tekanan negatif sebesar – 200 mmHg pada kulit punggung bilateral selama 5 menit. Dua puluh empat jam setelah terapi bekam kering, hewan coba dikorbankan dan diambil jaringan kulit daerah punggung.

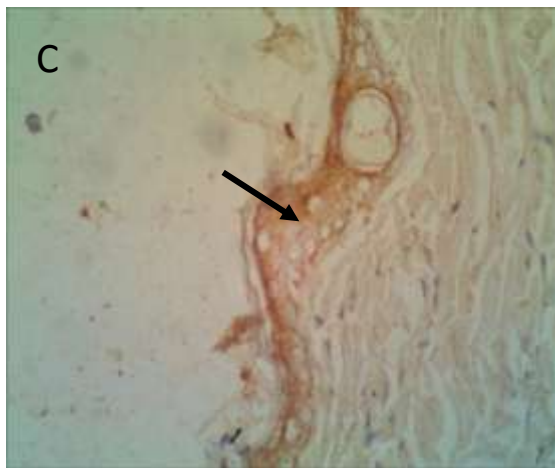
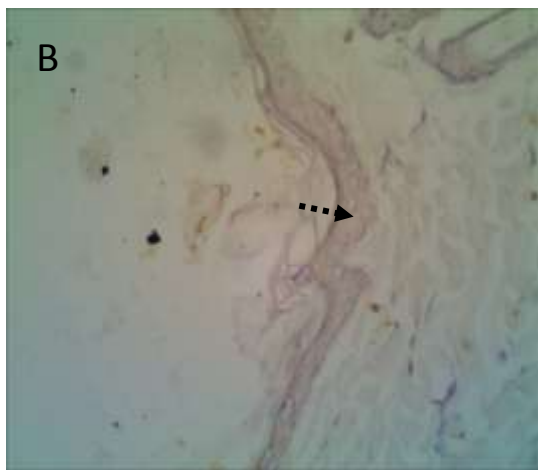
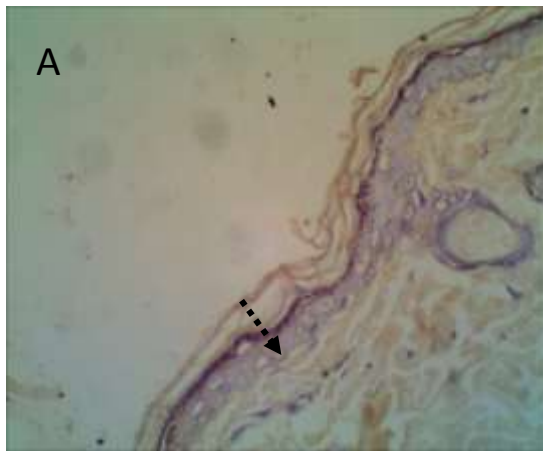
Ekspresi  $\beta$ -endorfin adalah penilaian positif dengan teknik imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti  $\beta$ -endorfin. Penilaian dilakukan secara

kuantitatif visual dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000 kali terhadap sel keratinosit yang mengekspresikan  $\beta$ -endorfin. Penghitungan dilakukan terhadap sel keratinosit yang imunoreaktif tercat coklat pada sitoplasma keratinosit pada dua puluh lapangan pandang yang berbeda. Hasil setiap perhitungan ditulis pada lembar kerja dan diambil nilai rata-rata per lapang pandang. Parameter nyeri diukur memakai alat *hot plate* (Ugo Basile) dengan suhu 51 °C berdasarkan waktu reaksi ambang nyeri yaitu waktu mulai kaki tikus menginjak *hot plate* sampai tikus menjilat kaki atau melompat. Data dianalisa dengan menggunakan *Oneway Anova* dan *Linear Regresion*.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **A. Ekspresi Endorfin**

Hasil pemeriksaan preparat dengan teknik imunohistokimia menunjukkan peningkatan jumlah sel keratinosit yang mengekspresi  $\beta$ -endorfin yang memberi reaksi warna coklat terhadap antibodi anti  $\beta$ -endorfin pada kelompok terapi bekam kering dibandingkan kelompok kontrol (Gambar 1).



**Gambar 1. Sayatan Jaringan kulit tikus putih dengan menggunakan antibodi monoklonal anti  $\beta$ -endorfin pada kelompok kontrol negatif (A), kelompok kontrol positif (B) dan kelompok terapi bekam kering (C). Pembesaran 400 x dengan mikroskop cahaya dan kamera Merk**

**Olympic. Negatif : sel keratinosit tidak memberikan reaksi warna coklat. Positif : sel keratinosit memberi reaksi warna coklat terhadap antibodi monoklonal anti  $\beta$ -endorfin**

.....► negatif —► positif

Hasil penghitungan sel keratinosit yang mengekspresikan  $\beta$ -endorfin pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok terapi bekam kering ditunjukkan pada Tabel 1 dan Gambar 2.

Uji normalitas dengan dengan Kolmogorov-Smirnov ekspresi  $\beta$ -endorfin pada semua kelompok menunjukkan data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Uji homogenitas dengan *Levene's test* menunjukkan ekspresi  $\beta$ -endorfin antar kelompok mempunyai varians yang homogen ( $p > 0,05$ ). Pengujian dengan *Anova Oneway* antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ).

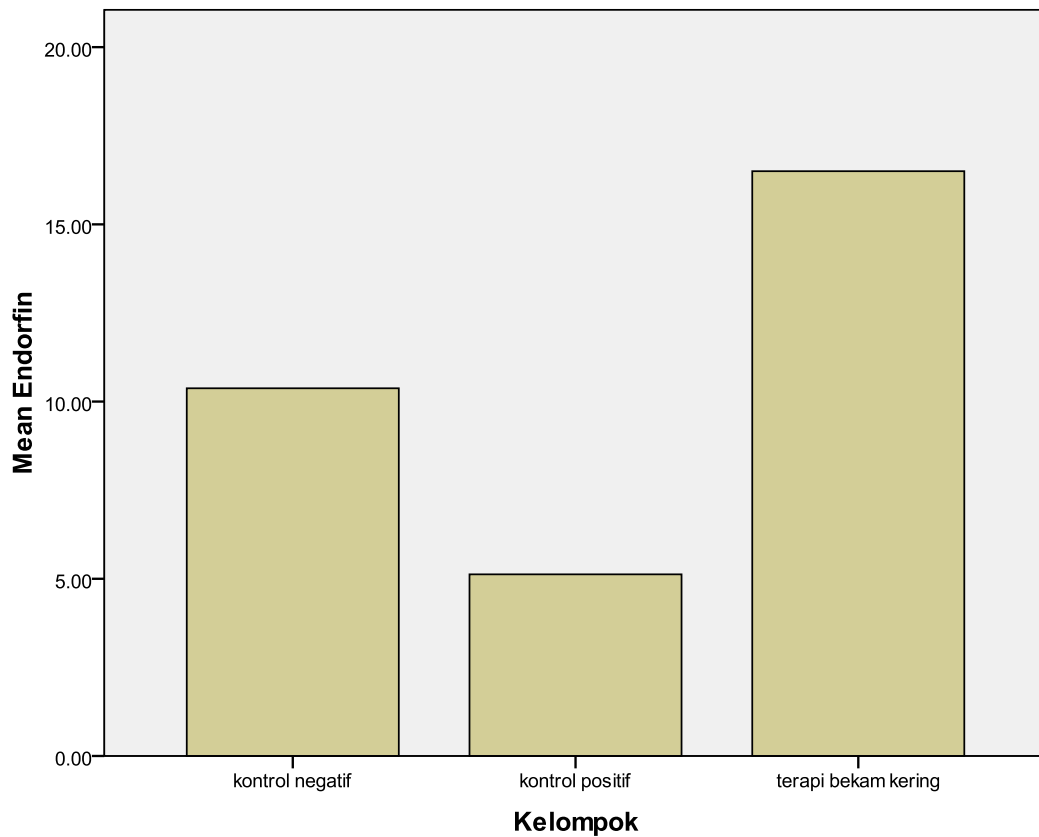
Analisis perbandingan ganda antar kelompok menggunakan uji LSD. Hasil uji LSD menunjukkan bahwa ada perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Antara kelompok terapi bekam kering terdapat perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol positif.



**Tabel 1. Rerata dan Simpang Baku Ekspresi B-Endorfin Pada Keratinosit Masing-Masing Kelompok**

Kelompok	$\beta$ -endorfin (jml. sel/ lap. pandang/ pemb.1000x)				Anova Oneway (p)
	X	SD	Minimum	Maksimum	
Kontrol negatif	10,37 <sup>a</sup>	2,06	8	14	p < 0,001
Kontrol positif	5,12 <sup>b</sup>	1,72	3	8	
Terapi bekam kering	15,50 <sup>c</sup>	3,50	11	21	

Keterangan : Signifikan pada  $\alpha = 0,05$ . *Superscript* yang berbeda menunjukkan ada perbedaan antar kelompok (berdasarkan LSD)



**Gambar 2. Grafik Rerata dan Simpang Baku Ekspresi B-Endorfin Pada Keratinosit Masing-Masing Kelompok**

Berdasarkan analisis data di atas maka dapat disimpulkan bahwa terapi bekam kering meningkatkan ekspresi  $\beta$ -endorfin. Induksi nyeri dengan CFA menurunkan ekspresi  $\beta$ -endorfin.

### Waktu Reaksi Ambang Nyeri

Hasil pengamatan waktu reaksi ambang nyeri pada kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok terapi bekam kering ditunjukkan pada Tabel 2 dan Gambar 3. Uji normalitas dengan dengan Kolmogorov-Smirnov waktu reaksi ambang nyeri pada semua kelompok menunjukkan data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Uji homogenitas dengan Levene's test menunjukkan waktu reaksi ambang nyeri antar kelompok mempunyai variansi yang homogen ( $p > 0,05$ ). Karena Levene's test menunjukkan hasil yang homogen maka dilakukan uji *Anova oneway* antar kelompok.

**Tabel 2. Rerata dan Simpang Baku Waktu Reaksi Ambang Nyeri Masing-Masing Kelompok**

Kelompok	Waktu reaksi ambang nyeri (detik )				Anova Oneway (p)
	X	SD	Minimum	Maksimum	
Kontrol negatif	10,66 <sup>a</sup>	2,71	6,9	14	p < 0,001
Kontrol positif	11,78 <sup>a</sup>	3,58	7,5	18	
Terapi bekam kering	16,93 <sup>b</sup>	3,63	12,10	21,20	

**Keterangan** : Signifikan pada  $\alpha = 0,05$ . *Superscript* yang berbeda menunjukkan ada perbedaan antar kelompok (berdasarkan LSD).

Hasil uji LSD menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan kontrol positif ( $p= 0,508$ ). Terdapat perbedaan antara kelompok kontrol negatif dan terapi bekam kering ( $0,001$ ). Terdapat perbedaan antara kelompok kontrol positif dan terapi bekam kering ( $0,006$ ). Pada uji Regresi Linier didapatkan hubungan antara ekspresi  $\beta$ -endorfin dan waktu reaksi ambang nyeri ( $\beta= 0,542$ ;  $p= 0,030$ ).

Berdasarkan analisis data di atas maka dapat disimpulkan bahwa induksi nyeri tidak menurunkan waktu reaksi ambang nyeri. Terapi bekam kering meningkatkan waktu reaksi ambang nyeri. Terdapat hubungan antara ekspresi  $\beta$ -endorfin dan waktu reaksi ambang nyeri.

### **Terapi Bekam Kering dan Terapi Bekam Basah Meningkatkan Ekspresi $\beta$ -Endorfin**

Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi bekam kering meningkatkan ekspresi  $\beta$ -endorfin. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa induksi nyeri dengan CFA menurunkan ekspresi  $\beta$ -endorfin. Belum ada peneliti yang melaporkan efek regangan sel terhadap ekspresi endorfin. Sel yang mengalami stres akan merangsang *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis.

Pada mamalia, aktivasi *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis merupakan respon endokrin utama terhadap stres dan ditandai peningkatan *corticotopin releasing hormon* (CRH). Pada sel *corticotrophs* hipofise, CRH berikatan dengan reseptor CRHR1 menstimulasi transkripsi gen *proopiomelanocortin*

(POMC). *Proopiomelanocortin* merupakan progenitor *adrenocotropic hormone* (ACTH) dan  $\beta$ -endorfin (Slominski *et al.*, 2000). Meer dan kawan-kawan (1996) melakukan penelitian pada tikus yang diinduksi IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan IL-6 dan dilaporkan bahwa IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$  memicu ekspresi CRH, dimana IL-1 $\beta$  lebih kuat memicu ekspresi CRH dibandingkan IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Karalis dan kawan-kawan (2004) melaporkan bahwa induksi NF $\kappa$ B pada sel *corticotrophs* hipofise memicu gen POMC melalui CRH (Kalis *et al.*, 2004). Jang dan kawan-kawan (2010) melaporkan bahwa NF $\kappa$ B secara langsung mengikat gen POMC untuk menstimulasi transkripsi POMC. Fagarasan dan kawan-kawan (1989) melaporkan bahwa induksi IL-1 $\beta$  pada sel hipofise menstimulasi ekspresi  $\beta$ -endorfin namun tergantung dosis dan waktu. Pada 12 jam pasca induksi IL-1 $\beta$  tidak terjadi sekresi  $\beta$ -endorfin, baru setelah 24 jam  $\beta$ -endorfin tersekresi. Pada dosis 1pM IL-1 $\beta$  tidak terjadi sekresi  $\beta$ -endorfin, sedangkan dosis 1nM IL-1 $\beta$  terjadi sekresi  $\beta$ -endorfin (Fagarasan *et al.*, 1989).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi nyeri dengan CFA menurunkan ekspresi  $\beta$ -endorfin. Lee dan kawan-kawan (2009) melaporkan bahwa induksi nyeri dengan CFA menyebabkan ekspresi calcitonin gene-related peptide (CGRP), prostaglandin E2 (PGE2), iNOS (*inducible nitric oxide synthase*). Shahed dan kawan-kawan (2001) melaporkan bahwa ekspresi  $\beta$ -endorfin dihambat oleh prostaglandin E2 pada prostatitis. Knepel dan Gotz (1986) melaporkan bahwa adrenocorticotropin (ACTH) dan  $\beta$ -endorfin dihambat oleh prostaglandin E2 pada sel hipofise anterior. Vlaskovska dan kawan-kawan (1984) melaporkan bahwa prostaglandin E2 bertindak sebagai modulator *feedback* negatif aktifitas *corticotropin releasing factor* (CRF).

Wilson dan Guild (2002) melaporkan bahwa PGE2 menurunkan ekspresi ACTH dengan cara menghambat ion kalsium. *Corticotropin releasing factor* bertindak sebagai regulator ekspresi ACTH dan  $\beta$ -endorfin (Slominski *et al.*, 2012) sehingga hambatan ekspresi CRF menyebabkan penurunan ekspresi  $\beta$ -endorfin.

### **Terapi Bekam Kering Efektif Menurunkan Nyeri**

Penelitian ini menunjukkan bahwa terapi bekam kering memperpanjang waktu reaksi ambang nyeri. Peneliti pendahulu semua menggunakan penderita sehingga tidak memungkinkan pemeriksaan biomolekuler. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terapi bekam kering efektif menurunkan nyeri antara lain Lauche dan kawan-kawan (2011) melaporkan pengobatan tradisional bekam kering dapat menurunkan nyeri leher, sedangkan Hong dan kawan-kawan (2006) melaporkan pajanan bekam kering menurunkan nyeri pinggang (Kim *et al.*, 2011).

Analisa statistik menunjukkan bahwa ekspresi  $\beta$ -endorfin berhubungan dengan peningkatan waktu reaksi ambang nyeri. Gharagozlou dan kawan-kawan (2006) melaporkan  $\beta$ -endorfin mengaktifkan reseptor opioid mu. Reseptor opioid mu yang berada di pre-sinaps saraf aferen primer pada medula spinalis kornu dorsalis berfungsi menghambat pengeluaran glutamat sehingga menghambat transmisi nyeri serabut saraf C dan  $A\delta$  (McDonald dan Lambert, 2005).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan dalam penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa terapi bekam kering efektif menurunkan nyeri inflamasi. Penurunan nyeri berhubungan dengan ekspresi  $\beta$ -endorfin pasca terapi bekam kering.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmadi, A., Schwebel, D.C., dan Rezaei, M. 2008. The Efficacy of Wet-Cupping in the Treatment of Tension and Migraine Headache. *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol. 36: 37-44.
- Brattwall. M., Turan, I., dan Jakobsson, J. 2010. Musculoskeletal Pain : Prescription of NSAID and Weak Opioid by Primary Health Care Physicians I Sweden 2004-2008. *Journal of Pain Research*. Vol. 3: 131-135.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., dan Gallacher, D. 2006. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. *European Journal of Pain*. Vol. 10: 287-333.
- Buvanendran, A., dan Lipman, A.G. 2010. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Acetaminophen. Dalam S.M Fishman, J.C Ballantyne, dan J.P Rathmell (Eds.). *Bonica's Management of Pain*, 4th ed (hlm. 1157-1171). Philadelphia: Wolter Kluwer – Lippincott Williams and Wilkins.
- Croft, P., Blyth, F.M., dan Windt, D. 2010. The Global Occurrence of Chronic Pain. Dalam P. Croft, F.M Blyth, dan D. Windt (Eds.). *Chronic Pain Epidemiology*(hlm. 9-18). New York: Oxford University Press.
- Darmawan, J., Valkenburg, H.A., Muirden, K.D., Wigley, R.D. 1992. Epidemiology of Rheumatic Disease in Rural and Urban Populations in Indonesia : A World Health Organization League Against Rheumatism COPCORD Study, Stage 1, Phase 2. *Annals of the Rheumatism Diseases*. Vol. 51: 525-528.
- Fagarasan, M.O., Eskay, R., dan Axelrod, J. 1989. Interleukin-1 Potentiates the Secretion of B-Endorphin Induced by Secretagogues in Amouse Pituitary Cell Line (AtT-20). *Proceedings of the National Academy of Science*. Vol. 86: 2070-2073.
- Farhadi, K., Schwebel, D.C., Saeb, M., Choubsaz, M., Mohammadi, R., dan Ahmadi, A. 2009. The Effectiveness of Wet-Cupping for Nonspecific Low Back Pain in Iran. *Complementary Therapies in Medicine*. Vol. 17: 9-15.

- Fujimori, S., Gudis, K., dan Sakamoto, C. 2010. A review of Anti-Inflammatory Drug-Induces Gastrointestinal Injury. *Pharmaceuticals*. Vol. 3: 1187-1201.
- Gharagozlou, P., Modanlou, S., Clark, J.D., dan Lameh, J. 2006. Characterization of Endogenous Peptides at Mu, Delta and Kappa Opioid Receptors. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. Vol. 49: 109-113.
- Hong, S.H., Wu, F., Cai, Q., Guo, Y. 2011. Study on the Mechanisms of Cupping Therapy. *Zhongguo Zhen Jin*. Vol. 31 No. 10: 932-934.
- Inturrisi, C.E., dan Lipman, A.G. 2010. Opioid Analgesics. Dalam S.M. Fishman, J.C. Ballantyne dan J.P. Rathmell (Eds.). *Bonica's Management of Pain*, 4<sup>th</sup> ed (hlm. 1172-1193). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams and Wilkins.
- Jang, P.G., Namkoong, C., Kang, G.M., Hur, M.W., Kim, S.W., Kim, G.H., Kang, Y., Jeon, M.J., Kim, E.H., Lee, M.S., Karin, M., Baik, J.H., Park, J.Y., Lee, K.U., Kim, Y.B. dan Kim, M.S. 2010. NF- $\kappa$ B Activation in Hypothalamic Pro-opiomelanocortin Neurons is Essential in Illness- and Leptin-Induced Anorexia. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 285 No. 13: 9706-97115.
- Johannes, C.B., Lee, T.K., Zhou, X., Johnston, J.A. dan Dworkin, R.H. 2010. The Prevalence of Chronic Pain in United States Adult: Result of Internet-Based Survey. *The Journal of Pain*. Vol. 11: 1230-1239.
- Karalis, K.P., Venihaki, M., Zhao, J., Vlerken, L.E., dan Chandras, C. 2004. NF- $\kappa$ B Participates in the Corticotropin-releasing, Hormone-induced Regulation of the Pituitary Proopiomelanocortin Gene. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 279 No. 12: 10837-10840.
- Kasmui. 2012. *Bekam Pengobatan menurut Sunnah Nabi*, (Online), ([http://www.archive.org/details/BEKAM\\_Pengobatan\\_Menurut\\_Sunnah\\_Nabi](http://www.archive.org/details/BEKAM_Pengobatan_Menurut_Sunnah_Nabi)), diakses 8 Maret 2012.
- Katz, N. 2002. The Impact of Pain Management on Quality of Life. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 24: S38-S47.
- Kaye, A.D., Anwar, M., dan Baluch, A. 2011. Alternative and Herbal Pharmaceuticals. Dalam N. Vadivelu, R.D. Urman dan R.L. Hines (Eds.). *Essentials of Pain Management* (hlm. 151-187). London: Springer.
- Kim, J.I., Kim, T.H., Lee, M.S., Kang, J.W., Kim, K.H., Chai, J.Y., Kang, K.W., Kim, M.S., Shin, M.S., Jung, S.Y. dan Choi, S. 2011. Evaluation of Wet Cupping Therapy for Persistent Non-Specific Low Back Pain. *Trial*. Vol. 12 No. 146: 1-7.

- Knepel, W., dan Gotz, D. 1986. Effect of Prostaglandin E2 on ACTH and Beta-Endorphin Release from Rat Adenohypophysis in Vitro After Secretagogues Which Can Mimic Various First or Second Messengers. *Naunyn Schmiedebergs Archives of Pharmacology*. Vol. 333 No. 2: 149-55.
- Koneru, A., Satyanarayana, S., dan Rizwan, S. 2009. Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors. *Global Journal of Pharmacology*. Vol. 3 No. 3: 149-153.
- Lauche, R., Cramer, H., Hohmann, C., Choi, K., Rampp, T., Saha, F.J., Musial, F., Langhorst, J., dan Dobos, G. 2012. The Effect of Traditional Cupping on Pain and Mechanical Thresholds in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain. *Evidence based Complementary and Alternative Medicine*. Vol. 2012: 1-10.
- Lee, M., Kim, B.J., Lim, E.J., Back, S.K., Lee, J.H., Yu, S.W., Hong, S.H., Kim, J.H., Lee, S.H., Jung, W.W., Sui, D., Na, H.S. 2009. Complete Freund's Adjuvant-Induced Intervertebral Discitis as an Animal Model for Discogenic Low Back Pain. *Anesthesia and Analgesia*. Vol. 109 No. 4: 1287-1296.
- Ludtke, R., Albrecht, U., Stange, R., dan Uehleke, B. 2006. Brachialgia Paraesthetica Nocturna can be Relieved by Wet Cupping. *Complementary Therapies in Medicine*. Vol.14: 247-253.
- McDonald, J., dan Lambert, D.G. 2005. Opioid Receptors. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. Vol. 5 No.1: 22-25.
- Meer, M.J., Sweep, C.G., Pesman, G.J., Tildeus, F.J., dan Heramus, A.R. 1996. Chronic Stimulation of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis in Rats By Interleukin 1 Beta: Central And Peripheral Mechanisms. *Cytokine*. Vol. 8 No.12: 910-919.
- Michalsen, A., Bock, S., Ludke, R., Rampp, T., Baeker, M., Bachmann, J., Langhorst, J., Musial, F., dan Dobos, G.J. 2009. Effects of Traditional Cupping Therapy in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. *The Journal of Pain*. Vol. 10: 1-8.
- Osborn, D.K. 2010. Hijama, or Cupping. Greek Medicine, (Online), ([http://www.greekmedicine.net/therapies/Hijam\\_or\\_Cupping.html](http://www.greekmedicine.net/therapies/Hijam_or_Cupping.html)), diakses 10 November 2013.
- Pountos, I., Georgouli, T.T., Bird, H., Giannoudis, P.V. 2011. Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs: Prostaglandins, Indications, and Side Effects. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. Vol. 3: 19-27.



- Reyes-Gibby, C., Torres-Vigil, I., dan Croock, R. 2008. Epidemiology of Chronic Pain: Classical to Molecular Approaches to Understanding the Epidemiology of Pain. Dalam P.R. Wilson , P.J. Watson , J.A. Haythornthwaite dan T.S. Jensen (Eds.). *Chronic Pain*, 2<sup>nd</sup> ed (hlm. 65-75). London: Hodder Arnold.
- Shahed, A., dan Shoskes, D.A. 2001. Correlation of B-Endorphin and Prostaglandin E2 Levels in Prostatic Fluid of Patients with Chronic Prostatitis with Diagnosis and Treatment Response. *The Journal of Urology*. Vol.166: 1738-1741.
- Slominski, A., Wortsman, J., Luger, T., Paus, R., dan Solomon, S. 2000. Corticotropin Releasing Hormone and Proopiomelanocortin Involvement in the Cutaneous Response to Stress. *Physiological Reviews*. Vol. 80 No. 3: 979-1009.
- Smith, B.H., Hopton, J.L., dan Chambers, W.A. 1999. Chronic Pain in Primary Care. *Family Practice*. Vol. 16 No. 5: 475-482.
- Smith, B.H., Elliot, A.M., Chambers, W.A., Smith, W.C., Hannaford, P.C., dan Penny, K. 2001. The Impact of Chronic Pain in the Community. *Family Practice*. Vol. 18 No. 3: 292-299.
- Vlaskovska, M., Hertting, G., dan Knepel, W. 1984. Adrenocorticotropin and Beta-Endorphin Release from Rat Adenohypophysis in Vitro: Inhibition by Prostaglandin E2 Formed Locally in Response to Vasopressin and Corticotropin-Releasing Factor. *Endocrinology*. Vol. 115 No. 3: 895-903.
- Wilson, M.L., dan Guild, S.B. 2002. A Direct Inhibitory Action of Prostaglandins Upon ACTH Secretion at the Late Stage of the Secretory Pathway of AtT-20 Cells. *British Journal of Pharmacology*. Vol. 135: 1851-1858.
- Wong, W.S., dan Feilding, R. 2011. Prevalence and Characteristics of Chronic Pain in the General Population of Hong Kong. *The Journal of Pain*. Vol. 12: 236-245.