

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL DALAM	i
HALAMAN AWAL DISERTASI.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
HALAMAN UCAPAN TERIMA KASIH	vi
HALAMAN RINGKASAN	xii
HALAMAN SUMMARY	xv
HALAMAN <i>ABSTRACT</i>	xvii
HALAMAN DAFTAR ISI	xviii
HALAMAN DAFTAR TABEL	xxi
HALAMAN DAFTAR GAMBAR	xxii
HALAMAN DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
HALAMAN DAFTAR LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan penelitian umum	4
1.3.2 Tujuan penelitian khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 STUDI PUSTAKA	7
2.1 Nyeri	7
2.1.1 Nyeri sebagai perlindungan tubuh	7
2.1.2 Nosisepsi	7
2.2 Modulasi Nyeri	16
2.2.1 Reseptor opioid	16
2.2.2 Reseptor P2X3	18
2.2.3 Glutamat transporter (GT)	21
2.2.4 Reseptor GABA-A.....	24
2.2.5 Reseptor <i>N- Methyl D Aspartate</i> (NMDA).....	26
2.3 Nyeri Kronik	26
2.4 Nyeri Neuropatik Kronik	28
2.4.1 Definisi nyeri neuropatik	28
2.4.2 Epidemiologi nyeri neuropatik	28
2.4.3 Dampak nyeri neuropatik	29
2.4.4 Klasifikasi nyeri neuropatik	29
2.4.5 Simptom nyeri neuropatik	30
2.4.6 Etiologi nyeri neuropatik	31
2.4.7 Mekanisme nyeri neuropatik	32
2.4.8. Jenis kelamin dan persepsi nyeri.....	38

2.4.9.	Model nyeri neuropatik perifer	38
2.4.10	<i>Chronic constriction injury (CCI)</i>	42
2.4.11	Model CCI dan reseptor nyeri.....	42
2.4.12	Terapi nyeri neuropatik.....	49
2.5.	Bekam	51
2.5.1.	Sejarah Bekam	51
2.5.2	Macam Bekam	55
2.5.3	Alat bekam	57
2.5.4	Area, titik dan kedalaman sayatan bekam.....	59
2.5.5	Durasi, frekuensi dan interval bekam	61
2.5.6	Operator bekam.....	62
2.5.7	Keamanan bekam.....	63
2.5.8	Mekanisme bekam sebagai anti nyeri	63
BAB 3	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN ..	66
3.1	Kerangka Konsep Penelitian	66
3.2	Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian	67
3.2	Hipotesis Penelitian	71
BAB 4	METODE PENELITIAN	72
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	72
4.2	Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Randomisasi	74
4.2.1	Populasi penelitian	74
4.2.2	Sampel penelitian	74
4.2.3	Besar sampel penelitian	75
4.2.4	Randomisasi	75
4.3	Tempat Penelitian	76
4.4	Waktu Penelitian	76
4.5	Variabel Penelitian	77
4.5.1	Variabel bebas	77
4.5.2	Variabel tergantung	77
4.5.3	Variabel antara	77
4.5.4	Variabel terkendali	77
4.6	Kriteria Subjek Penelitian	77
4.6.1	Kriteria inklusi	77
4.6.2	Kriteria eksklusi	78
4.7	Definisi Operasional	78
4.8	Bahan Penelitian	82
4.9	Alat Penelitian	83
4.10	Prosedur Penelitian	83
4.10.1	Hewan coba	83
4.10.2	Prosedur operasi model hewan coba CCI dan <i>sham</i> -CCI	84
4.10.3	Prosedur bekam basah.....	85
4.10.4	Prosedur evaluasi nyeri	85
4.10.5	Prosedur pengambilan jaringan DRG dan medulla spinalis	86
4.10.6	Pemeriksaan histokimia jaringan DRG dan medulla spinalis	86
4.11	Analisis Data	90
4.11.1	Analisis deskriptif	90

4.11.2	Analisis analitik	90
4.12	Kerangka Operasional Penelitian	92
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	93
5.1	Hasil Analisis Deskriptif Data <i>Thermal Withdrawal Latency</i> (TWL), Reseptor Opioid- μ , Reseptor P2X ₃ , Reseptor GABA-A, GLT-1, dan pNR1	93
5.2	Hasil Uji Normalitas	101
5.3	Uji Inferensial	101
5.3.1	Hasil analisis varian	101
5.3.2	Hasil uji lanjutan <i>Mann Whitney U</i>	103
BAB 6	PEMBAHASAN	107
6.1	Pembahasan Umum Penelitian	107
6.2.	Pengaruh Prosedur <i>Chronic Constriction Injury</i> (CCI) terhadap <i>Thermal withdrawal latency</i> (TWL), Reseptor Opioid- μ , Reseptor P2X ₃ , Reseptor GABA-A, GLT-1, dan pNR1 pada Hewan Coba... 111	111
6.3.	Pengaruh Pemberian Terapi Bekam Basah terhadap <i>Thermal Withdrawal Latency</i> (TWL), Reseptor Opioid- μ , Reseptor P2X ₃ , Reseptor GABA-A, GLT-1, dan pNR1 pada Hewan Coba... 114	114
6.4.	Kelebihan Penelitian	128
6.5.	Kekurangan Penelitian	129
6.6.	Temuan Baru.....	129
BAB 7	PENUTUP	130
7.1	Kesimpulan	130
7.2	Saran	130
DAFTAR PUSTAKA	132

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 2.1	Tipe kop untuk terapi bekam dan asal negaranya	53
Tabel 4.1	Waktu penelitian	76
Tabel 4.2	Skala semikuantitatif IRS	90
Tabel 5.1	Hasil analisis rerata dan simpang baku TWL, reseptor opioid- μ , reseptor P2X ₃ , reseptor GABA-A, GLT-1, dan pNR1	93
Tabel 5.2	Hasil uji normalitas TWL, reseptor opioid- μ , reseptor P2X ₃ , GABA-A, GLT-1 dan pNR1	101
Tabel 5.3	Hasil uji <i>Kruskall Wallis</i> untuk variabel TWL H+21	102
Tabel 5.4	Hasil uji <i>Mann Whitney U</i> TWL H+21	102
Tabel 5.5	Hasil uji <i>Kruskall Wallis</i> untuk variabel reseptor opioid- μ , reseptor P2X ₃ , reseptor GABA-A, GLT-1, dan pNR1	103
Tabel 5.6	Hasil uji <i>Mann Whitney U</i> reseptor opioid- μ	103
Tabel 5.7	Hasil uji <i>Mann Whitney U</i> reseptor P2X ₃	104
Tabel 5.8	Hasil uji <i>Mann Whitney U</i> reseptor GABA-A	104
Tabel 5.9	Hasil uji <i>Mann Whitney U</i> GLT-1	105
Tabel 5.10	Hasil uji <i>Mann Whitney U</i> pNR1	105

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	Nosiseptor polimodal C	8
Gambar 2.2	Morfologi medulla spinalis	14
Gambar 2.3	Neurotransmisi sinaptik eksitatorik	15
Gambar 2.4	Reseptor P2X ₃	19
Gambar 2.5	Jaringan dan organ yang mengandung reseptor ionotropik P2X ₃	21
Gambar 2.6	Sinopsis mekanisme molekuler yang berkontribusi pada nyeri neuropatik	34
Gambar 2.7	Beberapa model hewan nyeri neuropatik	40
Gambar 2.8	Diagram skema model lesi saraf nyeri neuropatik	41
Gambar 2.9	Kop berbentuk tanduk hewan berlubang dari Afrika	54
Gambar 2.10	Tentara dibekam saat perang Jerman dengan Prancis	54
Gambar 2.11	Dokter bedah membekam pasien	55
Gambar 2.12	Satu set alat bekam	58
Gambar 2.13	Beberapa titik yang dipilih dalam terapi bekam	59
Gambar 2.14	Kerangka teori	65
Gambar 3.1	Kerangka konsep penelitian	66
Gambar 4.1	Rancangan penelitian	72
Gambar 4.2	Alat penelitian	84
Gambar 4.3	Kerangka operasional penelitian	92
Gambar 5.1	Distribusi nilai rata-rata TWL (detik) berdasarkan kelompok perlakuan	95
Gambar 5.2	Distribusi nilai rata-rata ekspresi semua parameter (reseptor opioid μ , reseptor P2X ₃ , reseptor GABA-A, GLT-1 dan pNR1)	95
Gambar 5.3	Distribusi nilai rata-rata ekspresi reseptor opioid μ	96
Gambar 5.4	Histologi medula spinalis dengan pengecatan imunohistokimia reseptor opioid μ	96
Gambar 5.5	Distribusi nilai rata-rata ekspresi reseptor P2X ₃	97
Gambar 5.6	Histologi medula spinalis dengan pengecatan imunohistokimia reseptor P2X ₃ , panah merah menunjukkan ekspresi reseptor P2X ₃	97
Gambar 5.7	Distribusi nilai rata-rata ekspresi reseptor GABA-A	98
Gambar 5.8	Histologi medula spinalis dengan imunohistokimia reseptor GABA-A	98
Gambar 5.9	Distribusi nilai rata-rata ekspresi GLT-1	99
Gambar 5.10	Histologi medula spinalis dengan pengecatan imunohistokimia ekspresi GLT-1, panah merah menunjukkan ekspresi GLT-1	99
Gambar 5.11	Distribusi nilai rata-rata ekspresi pNR1	100
Gambar 5.12	Histologi medula spinalis dengan pengecatan imunohistokimia reseptor pNR1	100

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Surat *Ethical Clearance*
- Lampiran 2 *Certificate of Attendance Course and Workshop on Applied Good Clinical Practice*
- Lampiran 3 *Certificate of Competence Course and Workshop on Applied Good Clinical Practice*
- Lampiran 4 *Certificate of English Language Proficiency Test*
- Lampiran 5 Surat Izin Penelitian (Peminjaman Alat *Hot Plate*) kepada Dekan Fakultas Farmasi UNAIR
- Lampiran 6 Surat Izin Penelitian (Pemakaian Kandang Hewan Coba) kepada Dekan Fakultas Farmasi UNAIR
- Lampiran 7 Surat Izin Penelitian (Pemakaian Kandang Hewan Coba) kepada Dekan Fakultas Kedokteran Hewan UNAIR
- Lampiran 8 Surat Izin Melakukan Penelitian kepada Dekan Fakultas Kedokteran UNAIR
- Lampiran 9 Surat Permohonan Cuti Akademik Semester Gasal/ Genap Tahun Akademik 2017/2018
- Lampiran 10 *Acceptance Letter-Original Paper from Anaesthesia, Pain * Intensive Care Journal: "Increase in the glutamate transporter 1 and thermal withdrawal latency following wet cupping therapy in chronic constriction injury"*
- Lampiran 11 Artikel Penelitian dengan Judul: *"Increase in the glutamate transporter 1 and thermal withdrawal latency following wet cupping therapy in chronic constriction injury"*
- Lampiran 12 Jurnal yang Sudah Terpublikasi di Jurnal Neurona (Jurnal Nasional Terakreditasi) dengan Judul "Pengukuran Tingkah Laku pada Model Nyeri Neuropatik Perifer: Tikus dengan CCI (*Chronic Constriction Injury*)"
- Lampiran 13 Surat Keterangan Terima Naskah dari Jurnal Neurona (Jurnal Nasional Terakreditasi) untuk Artikel dengan Judul "Bekam sebagai Terapi Alternatif untuk Nyeri"
- Lampiran 14 Jurnal yang akan Terpublikasi di Jurnal Neurona (Jurnal Nasional Terakreditasi) dengan Judul "Bekam sebagai Terapi Alternatif untuk Nyeri"
- Lampiran 15 Hasil Analisis SPSS
- Lampiran 16 Dokumentasi Kegiatan

DAFTAR LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH

5HT	= serotonin
AC	= <i>Adenylil Cyclase</i>
ADL	= <i>Activity Daily Living</i>
AMPA	= <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
BDZ	= <i>Benzodiazepine</i>
BPN	= <i>Brachialgia Paraesthetica Nocturna</i>
CCI	= <i>Chronic Constriction Injury</i>
CFA	= <i>Complete Freund's Adjuvant</i>
CGRP	= <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>
COX-2	= <i>Cyclooxygenase-2</i>
CPC	= <i>Cupping-Puncturing-Cupping</i>
CPS	= <i>Causative Pathological Substance</i>
CRPS	= <i>Complex Regional Pain Syndrome</i>
CST	= <i>Complete Sciatic Transection</i>
CTS	= <i>Carpal Tunnel Syndrome</i>
DAB	= <i>Diaminobenzidine</i>
DNICs	= <i>Diffuse Noxious Inhibitory Controls</i>
DPDE	= <i>[D-Pen², D-Pen⁵]-Enkephalin</i>
DRG	= <i>Dorsal Root Ganglion</i>
EA	= <i>Elektroakupunktur</i>
EAAC	= <i>Excitatory Amino Acid Carrier</i>
EAATs	= <i>Excitatory Amino Acid Transporters</i>
GABA	= <i>γ- Amino Butyric Acid</i>
GABAR	= <i>γ- Amino Butyric Acid Receptor</i>
GLAST	= <i>Glutamate/ Aspartate Transporter</i>
GLT-1	= <i>Glutamate Transporter-1</i>
GT	= <i>Glutamate Transporter</i>
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPV	= <i>Human Papilloma Virus</i>
IASP	= <i>The International Association for the Study of Pain</i>
IB4	= <i>Isoelectin B4</i>
IK	= <i>Indeks Kepercayaan</i>
IL-1 β	= <i>Interleukin-1β</i>
IL-6	= <i>Interleukin-6</i>
IOM	= <i>Institute of Medicine</i>
IRS	= <i>Immuno Reactive Score</i>
ISH	= <i>In Situ Hybridization</i>
LDVCs	= <i>Large Dense Core Vesicles</i>
LP	= <i>Lapangan Pandang</i>
LTP	= <i>Long-Term Potentiation</i>
MAP	= <i>Mitogen Activated Protein</i>
MAPK	= <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MD	= <i>Mean Difference</i>
MTrPs	= <i>Myofascial Trigger-Points</i>

MWT	= <i>Mechanical Withdrawal Threshold</i>
NE	= Norepinefrin
NeuPSIG	= <i>Neuropathic Pain Special Interest Group</i>
NF200	= Neurofilamen 200
NGF	= <i>Nerve Growth Factor</i>
NGS	= <i>Normal Goat Serum</i>
NK ₁	= Neurokinin
NMDA	= <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NMDAR	= <i>N-Methyl-D-Aspartate Receptor</i>
NP	= <i>Neuropathic Pain</i>
NPA	= <i>Nipecotic Acid</i>
NSAIDs	= <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
PA	= Potensial Aksi
PAF	= <i>Platelet-Activating Factor</i>
PAG	= <i>Periaqueductal Gray</i>
PBS	= <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PC	= <i>Puncturing, Cupping</i>
PHN	= <i>Post Herpetic Neuralgia</i>
pNR1	= <i>Phosphorylated NMDA Receptor Subunit 1</i>
PSL	= <i>Partial Sciatic Ligation</i>
PSNL	= <i>Partial Sciatic Nerve Ligation</i>
PWL	= <i>Paw Withdrawal Latency</i>
R. GABA-A	= Reseptor γ - Amino Butyric Acid-A
R. opioid- μ	= Reseptor opioid- μ
R. P2X3	= Reseptor P2X3
RA	= <i>Rheumatoid Arthritis</i>
RCT	= <i>Randomized Controlled Trial</i>
RVM	= Rostral Ventromedial
SB	= Spinobulbar
SCI	= <i>Spinal Cord Injury</i>
SNI	= <i>Spared Nerve Injury</i>
SNL	= <i>Spinal Nerve Ligation</i>
SNRI	= <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>
SP	= <i>Substance P</i>
SS	= Somatostatin
SSP	= Sistem Saraf Pusat
SSRI	= <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
ST	= Spinotalamikus
SVCs	= <i>Small Clear Vesicles</i>
TAIM	= <i>Traditional Arabic and Islamic Medicine</i>
TCAs	= <i>Tricyclic Antidepressants</i>
TCM	= <i>Traditional Chinese Medicine</i>
TENS	= <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
TGF β	= <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TNF- α	= <i>Tumor necrosis factor-α</i>
tPA	= <i>tissue- type Plasminogen Activator</i>
TRPV-1	= <i>Transient-Receptor-Potential-Vallinoid-1</i>
TWL	= <i>Thermal Withdrawal Latency</i>

VAS	= <i>Visual Analogue Score</i>
VGCCs	= <i>Voltage-Gated Calcium Channels</i>
VIP	= <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
WCT	= <i>Wet Cupping Therapy</i>
WDR	= <i>Wide Dynamic Range</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>