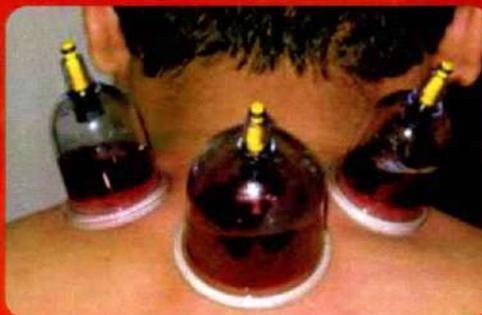
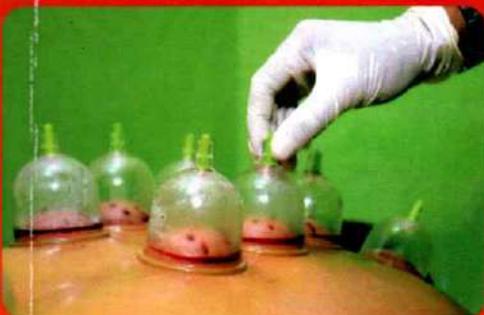


Terapi Bekam Basah Menurunkan Apo-B dan Profil Lipid



Wahyudi Widada, S.Kp. M.Ked



**TERAPI BEKAM BASAH MENURUNKAN
APO-B DAN PROFIL LIPID**

WAHYUDI WIDADA, SKp., MKed

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahur Rabbil ‘alamin dengan pertolongan Allah semata akhirnya buku ini bisa dicetak. Sebagaimana peribahasa gajah mati meninggalkan gading, harimau mati meninggalkan belang. Maka cendekiawan mati meninggalkan karya tulis. Semoga ilmu dan manfaat didalam tulisan ini bisa memberikan manfaat dan inspirasi bagi masyarakat terutama terapis dan mahasiswa kesehatan. Terapi bekam merupakan model terapi yang dibanggakan oleh Nabi Muhammad shalallahu alaihi wassalam. Maka mempraktikkan dengan niat meniru perilaku Nabi, hukumnya adalah sunah. Amalan sunah berbuah sehat dan berkah.

Buku ini merupakan luaran (output) dari program Simlitabmas Ristekdikti yaitu Penelitian Disertasi Doktor (PDD) tahun anggaran 2018. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang saya hormati:

1. Kemenristek Dikti yang telah menyalurkan dana penelitian terutama pada program Penelitian Disertasi Doktor (PDD) yang penulis manfaatkan ini.
2. Rektor Universitas Muhammadiyah Jember
3. Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan dan rekan-rekan dosen UM Jember.
4. Relawan penelitian yang bersedia berpartisipasi secara aktif dalam pemeriksaan darah.
5. Pihak-pihak yang berjasa dalam penelitian dan penyusunan buku ini yang tidak saya sebut satu persatu.

Semoga semua yang kita lakukan ini bermanfaat bagi orang banyak dan generasi mendatang serta menjadi investasi pahala di akhirat. Amin

Jember, 8 Oktober 2018

Penulis

Wahyudi Widada, SKp., MKed

KATA PENGANTAR

Sasaran utama dari penelitian ilmiah yang berkaitan dengan obat-obatan, penemuan obat dan pengobatan penyakit adalah untuk mengidentifikasi jenis terapi yang lebih baik untuk penyakit manusia. Pengobatan farmakologis untuk penyakit dilakukan melalui cara memasukkan obat ke tubuh. Sayangnya, obat-obatan sintetis lebih berkonsentrasi pada cara memasukkan obat-obatan dan zat-zat kimia baru kedalam tubuh tanpa memberikan upaya yang sama untuk dapat mengeluarkan residunya. Karena itulah buku ini akan menjelaskan salah satu cara pengobatan sunah yang mungkin kontroversial yaitu bekam. Banyak pendapat, persepsi, dan konsep yang salah tentang bekam yang muncul karena kurangnya pemahaman tentang mekanisme kerjanya. Ini memotivasi penulis untuk mencari dan membangun mekanisme baru yang sederhana berbasis bukti ilmiah. Bagaimana bekam bekerja dan seberapa efektif bekam dalam menangani gangguan kesehatan hiperkolesterolemia?

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
LAMPIRAN.....	48
BAB 1 TEORI TAIBAH.....	1
1.1 Histologi Kulit.....	1
1.2 Konsep Teori Taibah.....	2
1.3 Membersihkan Ruang Interstitial	4
1.4 Manfaat Al-hijamah dari Produksi NO	4
BAB 2 TEORI BEKAM.....	7
2.1 Teori tentang Bekam	7
2.2 Perbandingan antara Thibbun Nabawi dan Pengobatan Barat.....	7
2.3 Hadist tentang Bekam	8
2.4 Perbuatan Nabi <i>Saw</i> yang mendukung bekam	10
2.5 Beberapa Titik Bekam dalam As-Sunnah	11
2.6 Nasehat untuk Terapis Bekam	12
2.7 Efek Bekam terhadap Organ	14
BAB 3 METABOLISME LIPOPROTEIN.....	16
3.1 Lipid dan Lipoprotein	16
3.2 Metabolisme Lipid dan Lipoprotein	18
BAB 4 METABOLISME KOLESTEROL	21
4.1 Biosintesis Kolesterol	21
4.2 Transport Kolesterol	21
4.3 Lipoprotein	22
4.4 Hiperkolesterolemia	26
4.5 Keseimbangan Kolesterol	26

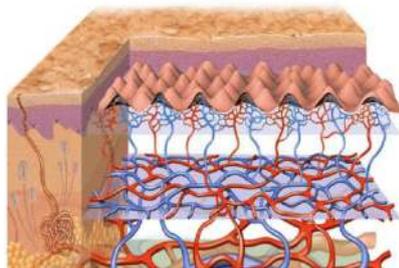
4.6 Keratinosit	29
BAB 5 TERAPI BEKAM	32
BAB 6 LOWERING AGENT	40
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN	48
KETERANGAN GAMBAR	
Gambar 1: Lapisan Kulit: epidermis, dermis, kapiler.....	1
Gambar 2: Proses pembekaman vakumisasi, perlukaan dan penyedotan	13
Gambar 3 Biosintesis Kolesterol (Sumber : Vance dan Vance, 2010).....	22
Gambar 4 Transpor kolesterol antar berbagai jaringan (Harefa, 2011).....	22
Gambar 5 Metabolisme Lipoprotein (Sudoyo, 2009).....	23
Gambar 6 Jalur Metabolisme Eksogen (Sudoyo, 2009).....	24
Gambar 7 Jalur Metabolisme Endogen (Kwiterovich, PO. 2000).....	25
Gambar 8 <i>Reverse Cholesterol Transport Pathway</i>	27
Gambar 9 Ringkasan jalur umum metabolisme lipoprotein.....	30
Gambar 10 Gumpalan Darah Bekam.....	33
Gambar 11: Pori pembuluh darah teregang	33
Gambar 12: Proses pembekaman : vakumisasi, perlukaan dan penyedotan.....	35
Gambar 13: Vakumisasi, Perlukaan dan Sedotan (Baghdadi, H, <i>et al.</i> , 2015).....	36
Gambar 14 :Sampah Metabolisme dan sel darah merah.....	37

BAB 1 TEORI TAIBAH

1.1 Histologi Kulit

Secara histologi, kulit manusia terdiri dari epidermis dan dermis. Epidermis adalah lapisan sel kulit terluar dan non-vascular yang memiliki ketebalan mulai dari 0,07 mm sampai 0,12 mm. Epidermis tidak tembus air dan telah melindungi fungsi penghalang terhadap cedera fisik, ultra violet, penetrasi bahan kimia dan mikroba (Sanders, et al. 1995). Epidermis dapat mentolerir stres mekanik (seperti yang terjadi selama bekam) dengan pergantian yang terus menerus melalui migrasi dari sel-sel yang berasal dari dasar membran ke lapisan atasnya (Sanders, et al. 1995).

Dermis adalah lapisan kedua dari kulit dan mewakili matriks jaringan vaskular ikat yang berinteraksi dengan epidermis. Dermis merupakan lapisan kulit yang kuat, elastis, tipis (1 mm sampai 3 mm) dan dapat menyimpan air. Berdasarkan itu, kedalaman kulit manusia relatif tipis (rata-rata 2 mm) dan diperkaya dengan pasokan oleh jaringan pembuluh kapiler (Sanders, et al. 1995). Hal ini memfasilitasi bekam melalui dangkalnya kedalaman kulit dan memfasilitasi pembersihan darah melalui penyaringan darah yang beredar dalam jaringan pembuluh kapiler yang kaya ini.



Gambar 1: Lapisan Kulit: epidermis, dermis, kapiler

Dermis mengandung juga protein elastin untuk elastisitas, protein kolagen untuk kekuatan, glukosaminoglikan (sulfat dermatan, asam hyaluronic dan sulfat kondroitin), yang membentuk substansi dasar seputar komponen fibrosa yang berkontribusi terhadap sifat kulit yang viskoelastik (Sanders, et al. 1995). Sel-sel kulit merupakan fibroblas, makrofag, sel mast, dan leukosit. Fibroblas mensintesis kolagen, elastin, dan glikosaminoglikan dan membantu penyembuhan luka. Berdasarkan itu, faktor yang disebutkan di atas membantu kulit dalam memberi tekanan negatif selama bekam karena kekuatan (kolagen) dan elastisitas (elastin) dari kulit. Cairan yang diekskresikan dengan bekam termasuk cairan yang tersimpan dalam dermis.

1.2 Konsep Teori Taibah

Teori Taibah dinamai berdasarkan nama kota Taibah, Al-Madinah Al-Munawwarah, kota Nabi Muhammad saw). Menurut teori Taibah, metode pengobatan Nabi dengan bekam basah dapat didefinisikan sebagai prosedur ekskretoris bedah minor yang menciptakan pelukaan kulit dangkal untuk membuka penghalang kulit dan membuat gradien tekanan dan gaya traksi pada kulit dan mendasari pembuluh kapiler untuk mengalirkan cairan interstitial dan meningkatkan pembersihan darah and sisa ekskresi melalui kulit.

Tubuh manusia terlindung di bawah homeostasis fisiologis dengan keharmonisan sistem tubuh dan organ. Kondisi patologis penyakit muncul berlawanan dengan homeostasis fisiologis. Patofisiologi penyakit bervariasi menurut etiologi setiap penyakit dan efeknya pada gangguan homeostasis tubuh. Keindahan bekam berasal dari fakta bahwa bekam adalah bentuk prinsip pembersihan. Membersihkan darah, membersihkan jaringan interstisiel, membersihkan pembuluh darah. Bekam tampaknya terkait dengan prinsip-prinsip ilmiah yang mengatur fungsi ekskresi ginjal yang melakukan filtrasi kapiler kulit. Ekskresi partikel ini bergantung pada ukuran pada tekanan yang lebih tinggi dari tekanan filtrasi dalam glomeruli ginjal. Sementara ekskresi melalui ginjal terbatas pada bahan hidrofilik, bekam dapat mengeluarkan bahan hidrofilik dan hidrofobik sebagai lipoprotein dan meningkatkan peran ekskretoris alami kulit (Rukzan LM and Al-Sabaawy DO. 2012).

Teori Taibah menyatakan bahwa bekam pada prinsipnya terkait dengan mekanisme ilmiah yang mendasari penanganan abses dan filtrasi cairan dalam glomerulus ginjal, dimana ekskresi tekanan tergantung dari zat berbahaya dan sampah metabolisme yang terjadi. Sampah metabolisme mencakup baik zat penyebab penyakit dan zat terkait penyakit yang dihasilkan selama patogenesis penyakit.

Bekam adalah prosedur ekskretoris menggunakan tekanan negatif -200 mmHg dilakukan pada permukaan kulit dengan menggunakan cangkir menciptakan pengangkatan kulit yang secara bertahap meningkat dalam ukuran karena sifat viskoelastik dari kulit. Tekanan lokal sejalan dengan meningkatnya area di sekitar pembuluh kapiler. Hal ini menyebabkan peningkatan filtrasi pembuluh kapiler, penggumpalan lokal cairan tersaring, cairan getah bening dan interstitial dan retensi dalam pengangkatan kulit. Hal ini melemahkan zat kimia, penyebab inflamasi, zat nociceptive, membersihkan ujung saraf dari berkumpulnya cairan dan menurunkan adhesi jaringan menyebabkan penurunan rasa nyeri. Pada pengambilan cangkir, peningkatan didalam aliran darah kulit terjadi secara ekstrem disebut hiperemia reaktif. Pelukaan permukaan kulit yang terangkat membuka penghalang

kulit untuk mengeluarkan cairan dengan sampah metabolisme dan mencegah penyerapan pada ujung pembuluh kapiler vena. Setelah tekanan bekam kedua ditransmisikan melalui sayatan kulit untuk membuat gradien tekanan dan kekuatan traksi pada kulit dan pembuluh kapiler menyebabkan ekskresi cairan interstitial yang terkumpul. bekam meningkatkan imunitas bawaan dan imunitas alami, hemolisis sel darah merah tua/lama terhadap gradien tekanan tinggi dan meningkatkan fungsi ekskretoris alami kulit.

Pada area yang dibekam, pembuluh kapiler yang mengalami trauma terjadi pendarahan minimal. Manfaat terapeutik bekam basah tidak berhubungan dengan jumlah darah yang keluar tetapi berhubungan dengan jumlah sampah metabolisme yang dikeluarkan. Hal ini meningkatkan sirkulasi mikro, meningkatkan permeabilitas pembuluh kapiler, meningkatkan drainase kelebihan cairan, meningkatkan pembersihan dan aliran getah bening, menurunkan penyerapan pada ujung pembuluh kapiler vena, meningkatkan filtrasi cairan di kedua pembuluh kapiler arteri dan vena, meningkatkan ekskresi cairan interstitial menyebabkan peningkatan pembersihan darah, plasma, getah bening dan ruang interstitial. Semua yang mengarah pada penurunan tekanan cairan interstitial, menurunkan daya balik pembuluh kapiler vena, menurunkan tekanan vena, menurunkan resistensi pembuluh darah perifer, meningkatkan kecepatan aliran darah, mengatasi kemacetan darah, meningkatkan sirkulasi darah dan pembuluh kapiler limfe dan mengatasi pembengkakan jaringan

Semua efek ini dapat meningkatkan suplai oksigen, perfusi jaringan dan metabolisme sel, mempertahankan struktur jaringan yang mendasari dan jaringan yang jauh, memodulasi angiogenesis, meredakan kejang otot, mengembalikan keseimbangan sistem endokrin syaraf, meningkatkan transmisi syaraf, meningkatkan komponen afektif dari nyeri, mengerahkan potensiasi farmakologi dalam pengobatan konvensional dan memulihkan homeostasis fisiologis. Manfaat kesehatan dan terapeutik meliputi perbaikan kondisi umum, manfaat ekskretoris, manfaat imunologi, manfaat farmakologis (potensiasi dan memfasilitasi efek terapi obat melalui pembuangan sampah metabolisme), manfaat neurologis, manfaat detoksifikasi, manfaat metabolik (meningkatkan perfusi sel), manfaat kosmetik, hemostatik, hematologi (pembersihan darah dari sampah metabolisme dan hemolisis sel darah tua, manfaat hemodinamik (meningkatkan sirkulasi pembuluh kapiler lokal), manfaat angiogenik, manfaat psikologis (manfaat sekunder untuk semua manfaat dan karena peningkatan komponen afektif dari nyeri) dan pengobatan penyakit faktor predisposisi.

1.3 Membersihkan Ruang Interstitial

bekam bekerja sebagai prosedur ekskretoris pada kulit dan interstitium. Interstitium bukan merupakan waduk/ penampung cairan pasif karena sel jaringan ikat dan matrik ekstra selulernya memiliki peran dalam mengontrol tekanan dari cairan interstitial seperti interstitium memiliki peran penting dalam pesatnya perkembangan edema pada luka bakar dan dalam induksi awal pembengkakan pada peradangan (Wiig H, et al. 2003). Berdasarkan itu, tekanan induksi negatif tapi bekam bisa membantu interstitium dalam mengatasi edema dan pembengkakan jaringan.

Kulit adalah organ terbesar dalam tubuh manusia dan memiliki fungsi ekskresi yang penting. Kulit dapat menurunkan, menonaktifkan, biotransform, detoksifikasi dan menghilangkan berbagai obat-obatan, bahan kimia dan senyawa endogen beracun melalui enzim yang memetabolisme obatnya (Svensson, CK.2009), sistem antioksidan, sistem ROS dan ekskresi melalui kelenjar keringat (De Giovanni N, Fucci N .2013) Selain itu, gangguan vasodilatasi kulit dan berkeringat yang dijumpai pada pencangkakan kulit (Davis, et al.2009). Ini menegaskan pentingnya ekskretoris bekam sebagai modalitas pengobatan membuka penghalang kulit dan membantu ekskresi semua zat tersebut.

Selain itu, kelenjar keringat dari kulit manusia (kelenjar keringat ekrin) mengukur berat satu ginjal (sekitar 100 g) dan dapat mengeluarkan banyak obat-obatan, logam, xenobiotik (Giovanni N, Fucci N (2013), endogen kimia dan zat biologis seperti transmitter syaraf, sitokin, logam berat dan sterol. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa penurunan fungsi kulit akibat luka bakar dapat meningkatkan risiko akumulasi zat beracun dalam tubuh. Berdasarkan itu, induksi sayatan kulit bekam menjadi penting untuk memfasilitasi ekskresi melalui kulit dan pentingnya peningkatan kerusakan pada kulit. Selain itu, bekam menjadi lebih penting ketika terjadi masalah rumit kulit seperti luka bakar rumit yang terjadi pada ketebalan penuh kulit sebagai dibuktikan dengan laporan oleh Liu et al. yang melaporkan bahwa ekspresi enzim metabolisme xenobiotik, obat-obatan dan enzim pemulungan ROS tidak terdeteksi dalam ketebalan penuh kulit tikus yang terbakar. Pembakaran menyebabkan peningkatan generasi radikal bebas seperti hidrogen peroksida (Giovanni N, 2013),.

1.4 Manfaat Al-hijamah dari Produksi NO

Konsentrasi NO meningkat dalam plasma darah mengikuti tusukan kulit dalam akupunktur dengan cara yang tergantung pada waktu. Aliran darah dalam jaringan subkutan pada area yang diakupunktur juga meningkat dan ini berkorelasi dengan peningkatan NO yaitu akupunktur meningkatkan tingkat NO pada area perlakuan dan dengan demikian

meningkatkan sirkulasi regional. Ini dapat menjelaskan efek analgesik dari akupunktur. Juga, produksi NO endogen dilaporkan meningkat setelah cedera kulit dan pada luka (Schäffer, et al.1997). Berdasarkan itu, skarifikasi kulit (dilakukan selama Alhijamah) bisa memiliki efek yang sama dalam meningkatkan kadar NO. Sintesis NO terjadi dalam fibroblas kulit manusia (Schäffer, et al.1997) sementara makrofag dilaporkan menghasilkan NO untuk waktu yang lama setelah cedera (Schäffer, et al.1997). Sintase NO mensintesis NO (Guan, et al.2004). Kedua isoform yang diinduksi dan konstitutif dari sintase NO disajikan oleh fibroblas kulit manusia (Teixeira, et al.1993). Ekspresi synthase NO dilaporkan juga dalam pembuluh darah endotelium (Zhao R, et al.2005). Ekspresi yang bisa diinduksi dengan synthase NO dan synthase NO endotelium terjadi pada makrofag, epidermis, folikel rambut, kelenjar sebaseus, fibroblas (selama proses penyembuhan menorehkan luka sayatan kulit pada tikus) dan sel polimorfonuklear di daerah luka dan wilayah perifer/ sekitarnya (Zhao R, et al.2005).

NO penting untuk akumulasi kolagen luka, akuisisi kekuatan mekanik dan penyembuhan luka terutama selama tahap inflamasi dari penyembuhan luka. Penghambatan produksi NO endogen menghambat baik akumulasi leukosit dan pembentukan edema yang diinduksi oleh mediator peradangan yang berbeda (Teixeira, et al.1993). Tidak ada tindakan karena transmitter syaraf, immunoregulator, vasodilator, anti-proliferasi, anti-neoplastik dan agen anti-mikroba karena NO membatasi pertumbuhan patogen setelah infeksi kulit. NO memainkan peran penting dalam proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis, angiogenesis, deposisi matriks dan pencetakan ulang (Guan, et al.2004). NO mempengaruhi perilaku makrofag, fibroblast dan keratinosit selama perbaikan luka. NO merangsang induksi faktor pertumbuhan vaskular endotelium (VEGF) ekspresi kultur keratinosit dan selama perbaikan luka kulit. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah disebabkan oleh VEGF dimediasi oleh produksi lokal NO dan asam arakidonat metabolit selain prostaglandin E2, yang paling mungkin diproduksi oleh yang bisa diinduksi dengan synthase NO dan cyclooxygenase-2 (Fujii E, et al.1997).

Berdasarkan itu, NO bisa diproduksi secara lokal pada kulit yang ditusuk untuk membantu penyembuhan luka. NO bisa berperan sebagai anti-mikroba yang melindungi pelukaan kulit selama bekam. NO dapat membantu dalam memulihkan fisiologi kulit setelah bekam. Juga, bekam dapat mempengaruhi angiogenesis dengan cara NO diinduksi VEGF.

Pada diabetes, sintesis NO berkurang di area luka. Hal ini bisa menjadi faktor dalam gangguan penyembuhan luka diabetes yang diinduksi dan ada beberapa pilihan terapi untuk menyembuhkannya. Asam amino arginin L adalah satu-satunya substrat untuk sintesis NO. Suplementasi arginine memperbaharui penyembuhan gangguan dalam model luka akut

dengan menormalkan jalur NO (Witte MB, et al.2002). Namun, NO tampaknya tidak mempengaruhi gangguan reaksi inflamasi pada diabetes, yang tidak terpengaruh oleh pengobatan donor NO (molsidomine) dan sintesis NO ex vivo. Berdasarkan itu, peningkatan yang diharapkan dalam penyembuhan luka diabetes dan kaki diabetik bisa dicapai melalui normalisasi jalur NO dengan melakukan bekam.

BAB 2 TERAPI BEKAM

2.1 Teori tentang Bekam

Bekam adalah harta karun sekaligus salah satu mukjizat Nabi Muhammad *Shallallahu Alaihi wa Sallam*. Betapa banyak mukjizat yang terjadi melalui terapi ini. Betapa sering terapi ini membantu kesembuhan para penderita penyakit kronis yang sulit disembuhkan dengan metode pengobatan manapun. Oleh karena itu, dalam buku ini, saya menjelaskan aspek sayr'i bekam. Saya menjelaskan manfaat ilmiah bekam ini terhadap setiap organ tubuh, juga informasi tentang fisiologi tubuh dan fungsi organ, guna menjelaskan bagaimana mekanisme bekam dalam mengobati berbagai penyakit berdasarkan perubahan sel yang terjadi karena penyakit atau berdasarkan faktor penyebab penyakit. Berdasarkan riset-riset tentang bekam dan pengaruhnya terhadap penyakit, berbagai literatur berbahasa Arab dan asing yang menjelaskan mekanisme kerja bekam, juga teori dan fakta ilmiah yang dianggap bersesuaian dengan mekanisme kerja bekam, maka kita jadikan sebagai landasan untuk mendapatkan kesimpulan. Sebagaimana suatu hadis Nabi, "*Barangsiapa berjihad kemudian keliru, maka ia mendapat satu pahala. Dan barangsiapa berjihad lalu benar ijtihadnya, maka ia mendapat dua pahala.*"

Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda : *Kesembuhan itu terdapat dalam tiga hal: minuman madu, sayatan alat bekam, sundutan besi panas. Tetapi aku melarang umatku berobat dengan sundutan besi panas.*

Kemudian kita mengetahui bahwa ini hadits sahih, maka kita wajib meyakini sepenuhnya tanpa keraguan. Kita juga meyakini bahwa bekam merupakan metode pengobatan yang penting meski bukan satu satunya. Sebab, Rasul *Shallallahu Alaihi wa Sallam* tidak membatasi kesembuhan dengan bekam saja. Beliau menyampaikan beberapa jenis terapi yang bisa di gunakan manusia untuk berobat seperti madu dan sundutan besi panas, meski beliau melarangnya karena tidak menyukainya. Akan tetapi, hasil terapi tersebut tidak akan diragukan lagi oleh siapapun yang meyakini kebenaran sabda Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*. Karena itu, kita harus percaya bahwa bekam merupakan salah satu sarana kesembuhan dan merupakan kebiasaan Nabi *Shallallahu Alaihi wa Sallam* . Dan sebaik baik kebiasaan adalah kebiasaan Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*.

2.2 Perbandingan antara Thibbun Nabawi dan Pengobatan Barat

Apabila membandingkan antara hakikat Thibbun Nabawi dan pengobatan Barat, akan tampak perbedaan yang sangat jauh antara keduanya dalam beberapa hal:

1. Thibbun Nabawi bersumber dari wahyu Allah yang diturunkan kepada Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*. Allah yang telah menciptakan dan membentuk diri kita, mengetahui anatomi tubuh kita serta apa saja yang bermanfaat maupun yang membahayakannya, Dialah yang telah menunjukkan kepada kita apa yang bisa kita gunakan sebagai sarana pengobatan melalui sabda Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*, seperti bekam, madu, senna (jati cina), susu, dan air kencing unta serta beberapa sarana Thibbun Nabawi lainnya.
Sementara itu pengobatan Barat didasarkan pada penemuan dan eksperimen yang bisa berhasil ataupun gagal dan selain bermanfaat juga banyak mengandung efek samping. Maka, ketika kita membuat perbandingan antara keduanya, sesungguhnya kita sedang membandingkan antara metode pengobatan yang berasal dari Tuhan dengan metode pengobatan yang berasal dari manusia.
2. Thibbun Nabawi, terutama bekam, menggunakan mekanisme pengeluaran. Jika Thibbun Nabawi menggunakan mekanisme memasukkan, maka yang di masukkan hanyalah bahan bahan yang tidak berbahaya seperti madu dan susu unta. Ia tidak memasukkan bahan bahan berbahaya seperti yang biasa digunakan dalam pengobatan kimia modern. Ini bisa dikatakan merupakan kelebihan yang luar biasa dari Thibbun Nabawi. Bekam mengeluarkan sel darah yang tua dan rusak, disamping zat lain yang tidak dibutuhkan tubuh dan menyebabkan timbulnya penyakit, sehingga terwujudlah kesembuhan dengan seizin Allah.
3. Thibbun Nabawi mampu mengatasi banyak kasus penyakit yang tidak bisa diatasi dengan pengobatan kimia dan operasi bedah, dengan tingkat keberhasilan terapi yang mengagumkan. Misalnya kasus kasus penyakit kanker, terutama kanker darah dan kanker payudara yang belum sampai pada stadium akhir. Ia juga mampu mengobati diabetes melitus dan hipertensi secara tuntas, dengan izin Allah.
4. Bekam dan Thibbun Nabawi secara umum lebih murah dibandingkan pengobatan kimia sintetis, dan tentunya lebih murah dibandingkan dengan operasi bedah. Oleh karena itu, cocok di lakukan oleh seluruh kalangan masyarakat, baik yang miskin maupun kaya.

2.3 Hadist tentang Bekam

Sabda Nabi *Shallallahu Alaihi wa Sallam* yang menganjurkan Berobat

1. Diriwayatkan dari Nabi *Shallallahu Alaihi wa Sallam* bahwa beliau bersabda: “*Berobatlah wahai hamba hambba Allah, sesungguhnya Allah tidak menciptakan*

penyakit kecuali juga menciptakan obatnya. Kecuali satu penyakit , yaitu tua.”
(Disahihkan oleh Tirmidzi, Hakim dan Ibnu Khuzaimah)

2. Dari Jabir, ia berkata: *Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda: “*Setiap penyakit ada obatnya. Apabila obat suatu penyakit diberikan secara tepat maka terjadi kesembuhan dengan izin Allah.*” (HR.Muslim)
3. Dari Jabir, ia berkata: *Saya mendengar Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda : *Jika dalam sebagian obat kalian terdapat kebaikan maka itu terdapat dalam sayatan alat bekam, minum madu atau sundutan besi panas yang sesuai dengan penyakit. Tetapi aku tidak suka berobat dengan sundutan besi panas.*”(HR.Bukhari,Muslim, dan Ahmad dalam Musnad-nya)
4. Daru Ibnu Abas, dari *Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam*, beliau bersabda: “*Tidaklah aku berlalu dihadapan sekelompok malaikat pada malam perjalanan Isra’ku, kecuali mereka berkata: ‘Wahai Muhammad, perintahkan umatmu supaya berbekam.’*” (HR.Bazzar dari Ibnu Abas dan Tirmidzi dari Ibnu Mas’ud. Disahihkan oleh Syaikh Muhammad Nashiruddin Albani dalam Shahihul Jami’. Di riwayatkan pula oleh para imam yang lain dari beberapa sahabat)
5. Dari Ibnu Abas, *Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda :“*Kesembuhan itu terdapat dalam tiga hal: minum madu, sayatan alat bekam dan sundutan besi panas. Namun aku melarang umatku berobat dengan sundutan besi panas* (HR.Bukhari)
6. Dari Ibnu Abas, ia berkata: *Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda: “*Sebaik baik hamba sahaya adalah yang pandai membekam, ia membuang darah melunakkan yang keras, dan menajamkan penglihatan.*” (HR.Tirmidzi, ia berkata:hasan gharib)
7. Dari Hasan Basri, ia berkata :*Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda: “*Sungguh, kalian pasti perlu berobat, sedangkan pengobatan terbaik yang kalian gunakan adalah bekam.*”(Hadist ini mursal, di riwayatkan oleh Ibnu Jarir dan Baihaqi)

Dari seluruh hadist di atas, kita bisa melihat betapa besar antusiasme *Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam* terhadap bekam dan terhadap hal hal yang bermanfaat bagi umatnya. Ketika mendengar atau membaca hadits di atas, tidak ada pilihan bagi kita selain mengucapkan, “Kami mendengar dan kami taati. Kita tidak meragukan kesahihan hadits di atas. Kita, para dokter, justru berkewajiban menguatkan kesahihan hadits di atas dengan melakukan riset dan eksperimen ilmiah. Bahkan, andaikata praktik dan hasilnya tidak sesuai dengan hadits

hadits Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* , kekeliruan pasti terletak pada praktik yang kita lakukan, bukan pada hadits \rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* . Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* adalah seorang yang maksum (terpelihara dari kesalahan) dan tidak berbicara berdasarkan hawa nafsu, semoga sholawat dan salam senantiasa dilimpahkan kepada beliau. Kita berkewajiban menjelaskan kepada masyarakat tentang kesahihan sabda Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* dengan berbagai eksperimen ilmiah, sehingga bekam menjadi salah satu sarana dakwah serta bukti mukjizat ilmiah dalam sabda Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* . jangan sampai yang terjadi justru sebaliknya, kita memusuhi dan menghancurkannya.

Orang-orang kafir telah memperhatikan, mempelajari, dan mempraktikkan bekam, sementara banyak kaum muslimin mengabaikan dan masa bodoh terhadapnya karena menganggapnya sebagai kebohongan dan khufarat. Mahasuci Allah, bekam bukan seperti itu. Begitu pula terapi Thibbun Nabawi lainnya. Lihatlah, madu yang telah disebut sebagai sarana pengobatan oleh Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* itu, setiap hari ditemukan rahasia besar dan khasiatnya nan luar biasa. Riset dan hasil penelitian tentang madu tidak terhitung banyaknya. Demikian halnya bekam, setiap hari para ahli menemukan bahwa bekam menjadi sarana pengobatan bagi penyakit-penyakit baru yang tidak bisa disembuhkan dengan metode pengobatan Barat. Sebuah majalah memublikasikan bahwa keluarga Ratu Inggris pernah mengirim sebuah tim medis ke Syiria untuk mempelajari metode bekam guna mengobati salah satu anggota keluarga Ratu yang mengidap penyakit keturunan, yaitu hemofilia, karena mereka mendapati bekam berkhasiat dan mampu menyembuhkan penyakit ini. Hal ini membuktikan kebenaran sabda Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*, tidak ada keraguan mengenainya. Setiap muslim wajib mengamininya.

2.4 Perbuatan Nabi *Shallallahu Alaihi wa Sallam* yang mendukung bekam

1. Dari Jabir bin Abdullah “*Bahwa Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam berbekam pada pinggulnya disebabkan oleh luka memar (HR.Abu Dawud)*”
2. Dalam Shahih Bukhari dan Shahih Muslim di riwayatkan: “*Bahwa Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam berbekam di Luhy Jamal pada pertengahan kepala*”
3. Dalam hadits riwayat Ahmad, Abu Dawud, dan Tirmidzi dari Anas: “*Bahwa Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam berbekam tiga kali bekaman di akhda'ain dan kahil*”

Akhda'ain adalahh dua urat di samping kanan dan kiri leher. Adapun kahil bagian yang terletak di antara kedua bahu paling atas

4. Dalam hadits riwayat Nasai, dari Qatadah, dari Anas;
“Bahwa Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam berbekam ketika ihram pada punggung telapak kaki di sebabkan oleh luka memar”
5. Dari Samurah bin Jundab yang berkata:
“Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam pernah mengundang seorang juru bekam, lantas orang itu membekam beliau dengan tanduk serta menyayat beliau dengan mata pisau. Seseorang dari Bani Fazarah melihat beliau lantas bertanya” “Wahai Rasulullah, mengapa engkau biarkan orang ini mengiris-iris dagingmu?” Beliau pun bersabda, “Tahukah engkau, apa ini? ini adalah bekam. Ia merupakan sebaik baik pengobatan kalian.” (HR.Ahmad, Hakim, Nasai, dan Tabrani)
6. Dari Anas bin Malik, ia berkata:
“Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam dibekam, lalu Uyainah bin Hishn atau Agra' bin Habis datang kepadanya, lalu bertanya:”Apakah ini?” Beliau menjawab,”ini bekam. Ia merupakan sebaik baik pengobatan kalian.”(HR. Tabrani)

2.5 Beberapa Titik Bekam dalam As-Sunnah

Banyak hadits diriwayatkan dari Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* tentang titik titik bekam yang di anjurkan, di antaranya:

1. Dari Abu Hurairah
“Bahwa Abu Hind membekam Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam di titik yafukh. Maka Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam bersabda: ‘Wahai Bani Bayadhah, nikahkan Abu Hind dan nikahkan anak perempuan kalian kepadanya.’ Beliau juga bersabda: ‘Jika ada kebaikan dalam pengobatan kalian maka itu ada dalam bekam .’ (HR.Abu Dawud, Daruqutni, dan Ibnu Hiban)
Yafukh adalah titik temu antara tulang tengkorak bagian depan dengan tulang tengkorak bagian belakang. Ia merupakan salah satu titik pengobatan akupunture yang sangat penting untuk menstimulasi otak, yaitu titik DU20.
2. Dari Ibnu Abas, ia berkata:
”Nabi Shallallahu Alaihi wa Sallam berbekam dikepalanya ketika beliau berihram karena nyeri kepala, di sebuah tempat yang di sebut Luhy Jamal.” (HR.Bukhari)
Dalam riwayat lain dari Ibnu Abas:bahwa Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* :
“Beliau berbekam ketika sedang ihram di kepalanya karena migrain. (HR.Bukhari)

Syaqiqah adalah sakit kepala sebelah yang sering disebut dengan migrain.

3. Dari Anas, Nabi *Shallallahu Alaihi wa Sallam* bersabda:

“*Beliau berbekam tiga bekaman, yaitu di akhda'ain dan kahil.*”(HR.Ahmad, Abu Dawud, Ibnu Majah dan Tirmidzi).

Akhda'ain adalah dua urat di samping kanan dan kiri leher. Sedangkan kahil adalah titik di antara kedua bahu, agak menonjol, di bagian paling atas punggung yang bersambung dengan leher sebagaimana terlihat jelas pada gambar. Posisi tepatnya di titik akupuntur DU 14. Kahil merupakan titik yang sangat penting. Saya akan membahasnya tersendiri sebagai titik khusus yang istimewa dibandingkan titik titik lain. Saya juga akan membahas secara khusus titik yafukh

4. Dari Jabir, bahwa Nabi *Shallallahu Alaihi wa Sallam* :

“*Berbekam di pinggulnya di sebabkan oleh wats (luka memar)*”

Wats: adalah rasa sakit pada daging yang tidak sampai ke tulang atau rasa sakit pada tulang yang tidak di sertai keretakan. Kita menyebutnya memar

5. Dari Qatadah, dari Anas bahwa Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*:

“*Berbekam ketika ihram, di punggung telapak kaki di sebabkan oleh memar*”
(HR.Nasai)

6. Dalam hadits Abu Kabsyah Al-Anmari, ia berkata:

“*Rasulullah Shallallahu Alaihi wa Sallam* berbekam di titik hamah dan titik antara kedua bahunya. Beliau bersabda “Barangsiapa telah mengalirkan sebagian darah ini(berbekam), maka tidak akan terkena bahaya andai ia tidak berobat dengan pengobatan apapun disebabkan penyakit apapun (HR.Ibnu Majah, Baihaqi dan Abu Dawud). *Hamah* : adalah titik di kepala. Ada yang mengatakan di puncak dan tengah kepala

Berdasarkan hadits hadits di atas, kita bisa menyimpulkan bahwa Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* melakukan bekam di titik titik yang berbeda. Kita bisa mengatakan bahwa titik titik tersebut merupakan titik titik bekam sunnah,yaitu:

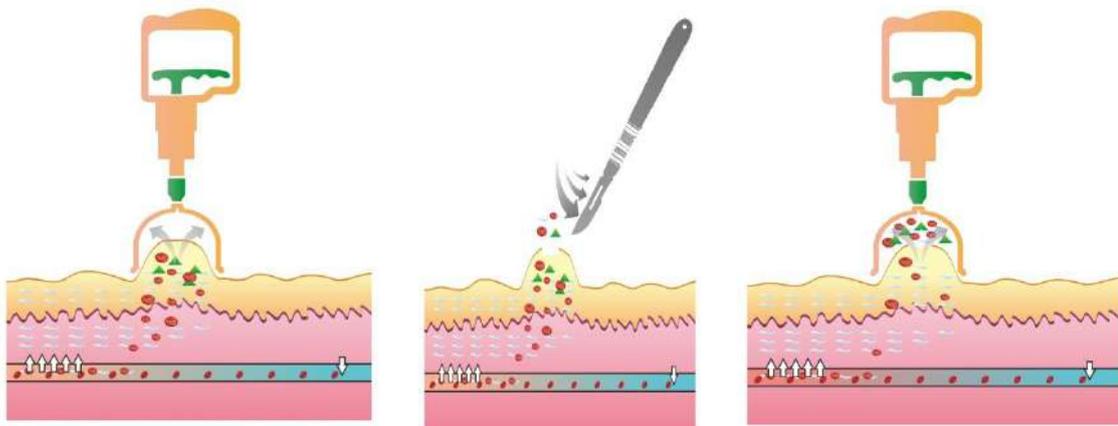
1. Kahil
2. Akhda'ain (dua akhda) yaitu dua uratt di samping kanan dan kiri leher
3. Yafukh, yaitu bagian paling atas dan tengah kepala
4. Punggung telapak kaki. Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* melakukan bekam di titik ini karena membutuhkannya di sebabkan oleh memar.
5. Pinggul :Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam* juga berbekam disini di sebabkan oleh memar

Para ilmuwan berbeda pendapat mengenai berbekam di titik *naqratul qafa*. Sebagian menganjurkan dan sebagian lagi melarang karena bisa menyebabkan lupa. Berbekam pada titik ini bisa dilakukan pada saat darurat saja dan jangan terlalu banyak diulang.

Dengan demikian, setelah mengetahui titik titik bekam Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*, maka keliru jika kita mengatakan bahwa titik 1 dan 55 yang dijelaskan oleh Syaikh dan guru kami yang mulia, Syaikh Ahmad Hafni, itu saja yang merupakan titik bekam sunnah.

2.6 Nasehat untuk Terapis Bekam

Demi Allah, kalian jangan menghancurkan sunah Rasulullah *Shallallahu Alaihi wa Sallam*. Kalian tidak akan pernah menemukan kebaikan kecuali di dalam AlQur'an dan As-Sunnah. Keduanya mengandung kebaikan bagi dunia dan akhirat kita. Bekam bukan terapi berbahaya. Sebaliknya, bekam merupakan terapi yang bermanfaat bagi setiap umat. Jika kalian menuduh terapi ini berpotensi menularkan virus dan penyakit, sesungguhnya saat ini bekam dilakukan dengan peralatan steril. Setiap pasien menggunakan penyayat dan peralatan bekam sendiri yang hanya digunakan untuknya dan setelah di sterilkan sekali lagi, di buang, lalu di gunakan peralatan lain. Demi Allah, jangan menyembunyikan kebenaran sedangkan kalian mengetahui.



Gambar 2: Proses pembekaman vakumisasi, perlukaan dan penyedotan

2.7 Efek Bekam terhadap Organ

A. Efek bekam terhadap kulit

1. Bekam berperan menstimulasi folikel rambut dengan meningkatkan sirkulasi darah ke kulit sehingga meningkatkan suplai nutrisi yang baik untuk rambut dan akar rambut. Pernah dilakukan satu eksperimen pembekaman terhadap seorang pria yang berusia 35 tahun, terlihat bulu bulu halus yang mirip dengan bulu punggung tumbuh pada bagian yang di bekam. Bulu ini bertambah panjang dan kebat sehingga mencapai 1,5 cm setelah dilakukan 140x pembekaman kering.
2. Suhu kulit meningkat dan sebuah kawasan berwarna merah terbentuk. Ini menunjukkan terjadinya peningkatan metabolisme makanan di kulit dan kemanfaatan yang di peroleh sel sel kulit dari darah yang sampai kepadanya.
3. Aktivitas kelenjar keringat dan kelenjar lemak meningkat, pori pori kulit membuka setelah dilakukan pembekaman
4. Peranan bekam tidak terbatas pada pembersihan darah yang mengendap (Stagnant blood) dari kulit, namun juga menghilangkan zat zat yang berbahaya yang mengendap di bawah permukaan kulit.

B. Efek Bekam terhadap Otot

1. Bekam berperan menstimulasi sirkulasi darah di otot sehingga menghilangkan kekejangan otot
2. Isapan bekam mengeluarkan gumpalan darah yang terdapat di dalam otot sebagai akibat memar di kulit
3. Bekam berperan mengantarkan oksigen yang di butuhkan oleh serat serat otot, meningkatkan penyerapan oksigen oleh sel sel setelah pembekaman, sehingga menguatkan dan memperbaiki fungsi otot
4. Bekam berperan mengeluarkan zat asam laktat (lactic acid) dari otot sehingga menghilangkan kelelahan dan sumbatan otot

C. Efek Bekam terhadap Tulang

1. Bekam berperan menstimulasi sirkulasi darah di dalam persendian sehingga mengurangi sakit yang di sebabkan oleh penyakit rematik dan lain lain
2. Zat nitrit oksida (NO) berperan mengurangi bengkak dan tertahannya cairan di persendian akibat pembengkakan
3. Bekam berperan menstimulasi membran sinovial untuk mengeluarkan zat minyak atau cairan sinovial yang berfungsi mengurangi gesekan sendi, memudahkan gerak, dan pada akhirnya juga mencegah terjadinya kekakuan sendidengan isapan

yang kadang kadang mencapai 10cm di dalam tubuh, bekam berperan meningkatkan rangsangan terhadap selaput di sekeliling tulang untuk membangun tulang dan meningkatkan kadar kalsium tulang

4. Bekam berperan mengeluarkan zat zat berbahaya yang mengendap di persendian seperti kristal kristal asam urat yang menyebabkan penyakit gout dan kekakuan sendi

BAB 3 METABOLISME LIPOPROTEIN

3.1 Lipid dan Lipoprotein

Klasifikasi dan Komposisi Lipoprotein

Komponen lipid utama dalam tubuh adalah kolesterol bebas, kolesterol ester, trigliserida dan fosfolipid. Karena kolesterol ester dan trigliserida tersebut bersifat non polar dan tidak larut dalam plasma, maka keduanya diangkut di dalam tubuh oleh pembawa yang disebut lipoprotein untuk bisa didistribusikan dalam tubuh. Trigliserida adalah sumber energi yang penting dan berfungsi sebagai bentuk utama penyimpanan energi dalam tubuh. Kolesterol adalah bagian dari sel membrane, dan mempengaruhi fluiditas dan fungsi membrane. Fosfolipid merupakan komponen penting dalam membran sel dan berperan penting dalam signaling sel. 70% kolesterol dalam plasma diesterifikasi sebagai kolesterol ester (Talbert, 2008; Oettgen *et al*, 2008).

Lipoprotein berbentuk bola dan mengandung inti lipid non polar (trigliserida dan kolesterol ester), permukaan luar monolayer yang mengandung lipid polar (kolesterol non ester dan fosfolipid), dan apolipoprotein. Apolipoprotein adalah protein yang membantu secara langsung metabolisme lipid dalam tubuh, bergabung dengan lipid membentuk lipoprotein. Sebagian besar apolipoprotein bersifat amfipatik yang mengandung gugus non polar dan polar (Talbert, 2008; Oettgen *et al*, 2008).

Berdasarkan berat jenisnya, lipoprotein dibagi menjadi beberapa jenis, yaitu kilomikron, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL).

a. Kilomikron

Kilomikron disintesis dan disekresi oleh usus kecil. Lipoprotein dengan berat molekul terbesar ini lebih dari 80% komponennya terdiri dari trigliserida dan kurang dari 5% kolesterol ester. Kilomikron membawa trigliserida dari makanan ke jaringan lemak dan otot rangka, juga membawa kolesterol makanan ke hati. Trigliserida dan kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh lipoprotein lipase (LPL) sehingga diameter lipoprotein ini mengecil. Komponen lipid permukaan dan apoprotein ditransfer ke HDL, kilomikron sisa mengalami endositosis lewat reseptor di hepatosit. Kilomikronemia postprandial menurun 8-10 jam setelah makan. Adanya kilomikron dalam plasma sewaktu puasa, dianggap abnormal (Malloy *et al*, 2007; Oettgen *et al*, 2008).

b. VLDL

VLDL disintesis dan disekresi dari liver. VLDL mengandung 55% trigliserida, 19% kolesterol/ kolesterol ester, dan 8% apolipoprotein. VLDL lebih kecil dan tebal dibandingkan kilomikron. Fungsi VLDL adalah untuk mengantarkan trigliserida dan kolesterol untuk dibuat di liver sampai ke jaringan perifer. Komponen struktur utama dari VLDL adalah apolipoprotein B-100 yang merupakan protein yang sangat besar. Apo B mempunyai gugus asam amino non polar sangat besar yang berpenetrasi pada inti lipid, sifat tersebut yang menjelaskan mengapa apo B tidak ditransfer bebas antara lipoprotein seperti pada apolipoprotein yang lain. Selain peran dari strukturnya, apo B-100 mempunyai ikatan reseptor yang penting untuk partikel LDL, apo B-100 berinteraksi dengan reseptor LDL di liver dan jaringan perifer. VLDL juga mengandung apolipoprotein yang lain seperti apo E dan apo C yang ditransfer dengan mudah antara VLDL, IDL, HDL, dan kilomikron (Oettgen *et al*, 2008).

c. IDL

IDL kurang mengandung trigliserida (30%), tetapi lebih banyak kolesterol (20%) dan relatif lebih banyak mengandung apoprotein B dan E. IDL adalah zat perantara yang terjadi sewaktu VLDL dikatabolisme menjadi LDL. IDL tidak terdapat dalam kadar yang besar di dalam darah, kecuali bila terjadi hambatan konversi lebih lanjut (Oettgen *et al*, 2008).

d. LDL

LDL adalah produk akhir dari jalur metabolic yang dimulai dengan VLDL yang diubah menjadi IDL dan akhirnya menjadi LDL. LDL terdiri dari 6% trigliserida, 50% kolesterol/ kolesterol ester, dengan 33% fosfolipid dan 22% apolipoprotein. LDL lebih kecil dan tebal dibandingkan lipoprotein kilomikron dan VLDL yang mengandung trigliserida. Apolipoprotein yang utama adalah apo B-100, apo E, dan apo C muncul pada jalur akhir IDL menjadi LDL. Hal ini penting karena mungkin jumlah apo E yang sedikit itu menyebabkan LDL terakumulasi dalam plasma, apo E menjadi ligand yang paling baik untuk reseptor LDL daripada apo B-100. Waktu paruh LDL adalah 2-4 hari (Oettgen *et al*, 2008).

e. HDL

HDL berasal dari liver dan usus, HDL sangat kecil dan tebal, mengandung 5% trigliserida, 20% kolesterol/ kolesterol ester, 35% fosfolipid, dan 50% apolipoprotein. Jumlah HDL dalam sirkulasi 10-20 kali lipat lebih besar dibandingkan lipoprotein lain.

HDL terdiri dari 3 kelas utama:

1. Partikel diskoidal yang terdiri dari fosfolipid dan apo A-1
2. Partikel kecil, lipid yang rendah apo A-1/ fosfolipid, disebut sebagai pre β
3. Mature α -HDL

Struktur komponen utama HDL adalah apo A1 dan apo A2. Apo A1 terdiri dari 70% HDL. Defisiensi apo A1 merupakan tanda penurunan HDL. HDL juga mengandung apo A-IV dalam jumlah yang kecil, apo C, dan apo E. HDL berfungsi sebagai penurun kolesterol ekstra yang berasal dari sel perifer, kemudian HDL dihantarkan secara langsung dan tidak langsung kembali ke liver. Jalur ini disebut transport balik kolesterol dan menjadi mekanisme HDL sebagai anti-atherogenik.

Infeksi, pembedahan, penyakit autoimun, diabetes mellitus, diet makanan lemak jenuh, dan arterosklerosis dapat menyebabkan HDL menjadi pro-inflamasi. HDL dapat mengakumulasi lipid teroksidasi dan protein yang kemudian membuat HDL pro-inflamasi. Pro-inflamasi HDL membuat apo A1 tidak mampu menaikkan ABCA-1 yang memediasi efflux kolesterol dan menaikkan perubahan LDL menjadi turunan lipid teroksidasi. Sifat antiinflamasi HDL ditingkatkan dengan terapi menggunakan statin. Terdapat perbedaan kadar HDL pada manusia, 50-70% nya adalah karena factor genetic yang mempunyai kecepatan katabolisme HDL. Keadaan ini dihubungkan dengan rendahnya kadar HDL yang menyebabkan metabolic sindrom dengan meningkatnya katabolisme HDL (Oettgen *et al*, 2008).

3.2 Metabolisme Lipid dan Lipoprotein

a. Transport lipid eksogen

1. Digesti, absorbs, dan sekresi diet lipid

Diet trigliserida pertama kali dicerna menjadi gliserol dan asam lemak di usus melalui pankreatik lipase. Setelah diabsorpsi di dalam enterosit, trigliserida disintesis ulang dan ditransfer ke dalam ER usus melalui MTP, dimana nantinya akan bergabung dengan bentukan baru apo B-48 menjadi bentuk partikel kilomikron sisa. Diet kolesterol dan kolesterol empedu secara simultan bergabung menjadi kilomikron. Kilomikron disekresi ke dalam limfatik usus, dan membutuhkan beberapa jam untuk mencapai plasma. Di dalam plasma, kilomikron tersebut mendapat apoprotein tambahan, termasuk apoprotein C dan apo E, dari trigliserida kaya lipoprotein yang lain dan HDL (Oettgen *et al*, 2008).

2. Interaksi dengan lipoprotein lipase dan metabolisme sisa kilomikron

Di dalam sirkulasi kapiler, kilomikron berinteraksi dengan enzim LPL pada lapisan permukaan sel endotel. Apo C-II menunjukkan kerja kilomikron sebagai kofaktor, kemudian LPL memetabolisme trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol yang digunakan oleh jaringan. Apo C-III menghambat interaksi kilomikron LPL, sehingga mengganggu lipolisis dan mengatur partikel kilomikron lebih cepat menuju ke liver. Ketika proses lipolisis berjalan, trigliserida kilomikron berkurang, kilomikron menjadi lebih kecil dan relatif kaya kolesterol, dan seiring dengan itu, kilomikron sisa terbentuk. Selama beberapa jam, kilomikron sisa dengan cepat dihilangkan dari plasma ke liver melalui ikatan apo E ke LDL reseptor sehingga menjadi tidak terdeteksi di dalam plasma. Diet kolesterol dibawa ke liver oleh kilomikron sisa (Oettgen *et al*, 2008).

b. Transport lipid endogen

1. Produksi dan sekresi VLDL oleh liver

Sintesis trigliserida yang baru, dibuat dari precursor turunan karbohidrat dan asam lemak plasma yang dibawa ke liver dari jaringan perifer menuju ke RE usus melalui MTP. Trigliserida bersama dengan kolesterol hepar bergabung menjadi bentukan partikel VLDL sebagai apo B-100 dan disintesis serta disekresi di dalam ER usus. VLDL disekresi oleh hepatosit ke dalam plasma, dimana VLDL juga diambil oleh apo E, C-I, C-II, dan C-III dari lipoprotein yang lain (Oettgen *et al*, 2008).

2. Metabolisme VLDL oleh LPL menjadi IDL

Di dalam sirkulasi, partikel VLDL berinteraksi dengan LPL dengan cara yang hampir sama dengan kilomikron. Apo C-II mempunyai fungsi yang mirip dengan LPL, partikel VLDL dimetabolisme menjadi partikel yang kecil akibat berkurangnya trigliserida, dan menjadi IDL. Apo C-III mempunyai interaksi hambatan yang mirip dengan LPL. Fraksi VLDL dan IDL yang keduanya mengandung apo E, dibawa kembali ke dalam liver melalui interaksi apo E dengan reseptor LDL. Kadar IDL biasanya sangat rendah karena IDL secara cepat diambil oleh liver atau dikonversi menjadi LDL (Oettgen *et al*, 2008).

3. Pembentukan dan katabolisme LDL

LDL dibentuk dari IDL melalui penghilangan apo E dan apolipoprotein C dan selanjutnya dimetabolisme trigliserida oleh lipase hepar. LDL dihilangkan perlahan dari plasma, dan mempunyai waktu paruh dalam plasma 2-4 hari. LDL dihilangkan dari

plasma melalui reseptor LDL kembali ke liver dan jaringan perifer (Oettgen *et al*, 2008).

c. Transport balik kolesterol (*Reverse Cholesterol Transport = RCT*)

Transport balik kolesterol adalah jalur dimana kolesterol diambil dari jaringan perifer, dan dibawa ke liver, dimana kolesterol akan di *recycle* atau disekresi melalui empedu. 4 langkah utama yang terlibat dalam proses transport balik kolesterol (Oettgen *et al*, 2008):

1. Permukaan kolesterol yang tidak diesterifikasi dari sel membran berdifusi melalui gradien konsentrasi ke partikel HDL di dalam ruang ekstravaskuler.
2. Kolesterol yang tidak diesterifikasi yang berada di permukaan HDL kemudian diesterifikasi melalui LCAT, kemudian dipindah ke dalam inti HDL dan disusun ulang dari jaringan ke permukaan HDL.
3. CEPT memindahkan HDL kolesterol yang berada dalam inti HDL ke lipoprotein B, VLDL dan LDL.
4. Kolesterol dalam bentuk HDL, VLDL, dan IDL dibawa kembali ke liver.

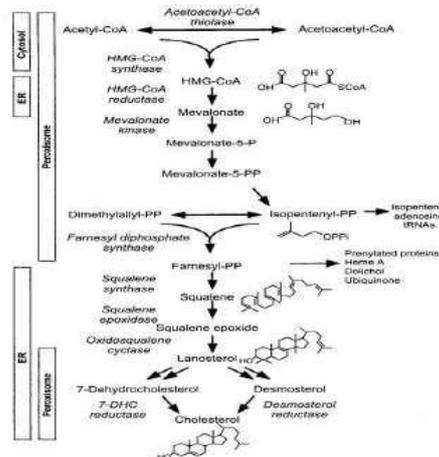
BAB 4 METABOLISME KOLESTEROL

4.1 Biosintesis Kolesterol

Kolesterol menjadi komponen struktural penting yang membentuk membran sel serta lapisan eksternal lipoprotein plasma. Lipoprotein mengangkut kolesterol bebas dalam darah. Ester kolesterol yang banyak terdapat dalam jaringan tubuh merupakan bentuk simpanan kolesterol. Dalam jaringan tubuh LDL berperan sebagai perantara dalam pengambilan kolesterol dan ester kolesterol. Kolesterol bebas dikeluarkan dari jaringan oleh HDL untuk diangkut ke dalam hati dan diubah menjadi asam empedu. Regulasi sintesis kolesterol dilakukan di dekat awal lintasan, yaitu pada tahap HMG CoA Reduktase (Anantyo, 2009).

Proses sintesis kolesterol terdiri dari lima tahapan utama (King, 2010), yaitu:

- Perubahan asetil CoA menjadi *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA)*
- Perubahan HMG-CoA menjadi mevalonat
- Perubahan mevalonat menjadi molekul dasar *Isoprene Isopentenyl Pyrophosphate (IPP)* disertai pelepasan CO₂
- Perubahan IPP menjadi *squalen*
- Perubahan *squalen* menjadi kolesterol



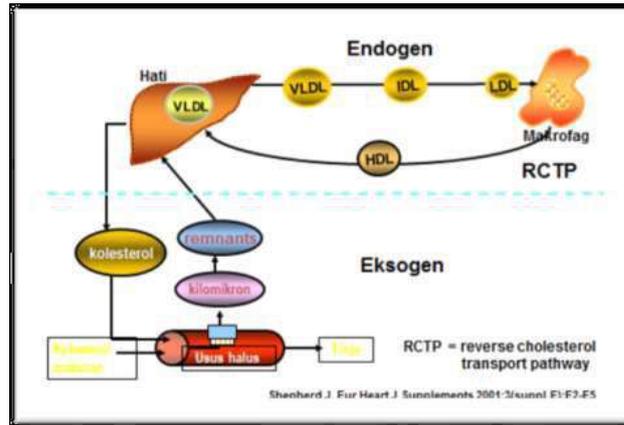
Gambar 3 Biosintesis
: Vance dan Vance, 2010)

Kolesterol (Sumber

4.2 Transport Kolesterol

Lipid yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesis oleh hati dari jaringan adipose harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ untuk digunakan dan disimpan. Lipid plasma terdiri dari TG (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), ester kolesterol (36%), dan asam lemak bebas (4%). Lipid diangkut di dalam plasma sebagai lipoprotein. Terdapat empat kelompok utama lipoprotein yaitu

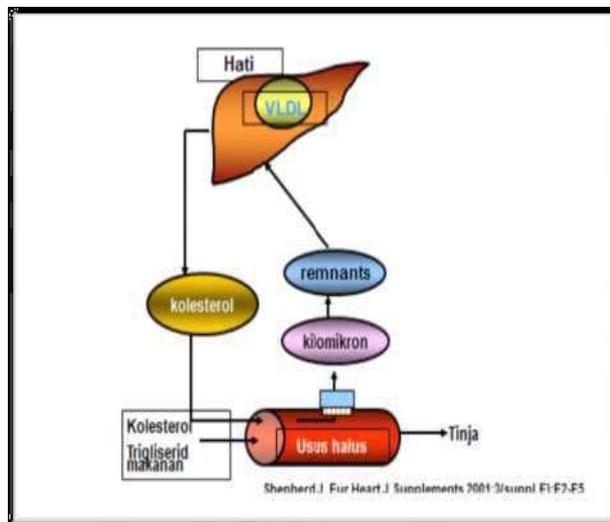
berhubungan dengan metabolisme kolesterol, LDL, dan TG. Sedangkan jalur yang ketiga khusus mengenai metabolisme kolesterol HDL (Sudoyo, 2009).



Gambar 5 Metabolisme Lipoprotein (Sudoyo, 2009)

a. Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak, mengandung TG dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Lemak di usus halus yang berasal dari makanan dan yang berasal dari hati, disebut lemak eksogen. TG dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. TG akan diserap sebagai asam lemak bebas, sedangkan kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus, asam lemak bebas, akan diubah lagi menjadi TG, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.



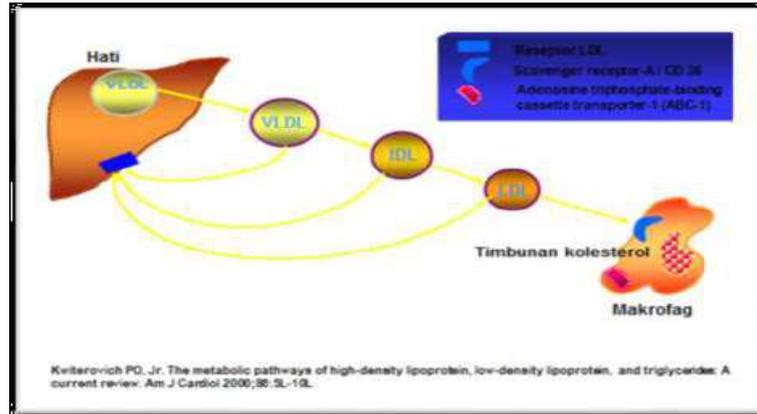
Gambar 6 Jalur Metabolisme Eksogen (Sudoyo, 2009)

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus akan masuk ke dalam aliran darah. TG dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang bersal dari endotel menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai TG kembali di jaringan lemak (adiposa), tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan TG hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar TG akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan dibawa ke hati.

b. Jalur Metabolisme Endogen

TG dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, TG di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *Lipoprotein Lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol LDL. Sebagian lagi dari kolesterol LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma, makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Beberapa keadaan mempengaruhi tingkat oksidasi seperti:

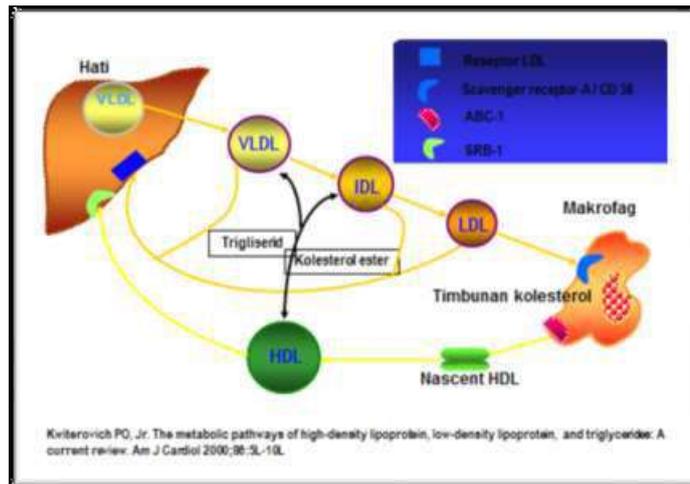
- 1) Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti DM.
- 2) Makin tinggi kadar kolesterol HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.



Gambar 7 Jalur Metabolisme Endogen (Kwiterovich, PO. 2000)

c. Reverse Cholesterol Transport Pathway

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E, dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol di makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu *transporter* yang disebut *Adenosine Triphosphate-Binding Cassette Transporter-1* (ABC-1). Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan TG dari VLDL dan IDL dengan bantuan *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai penyerap kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.



Gambar 8 *Reverse Cholesterol Transport Pathway* (Kwiterovich, PO. 2000)

4.4 Hiperkolesterolemia

Kolesterol merupakan prekursor senyawa steroid dalam tubuh. Kolesterol terdapat dalam jaringan dan lipoprotein plasma dalam bentuk kolesterol bebas atau gabungan asam lemak rantai panjang sebagai ester kolesterol. Kolesterol disintesis di banyak jaringan dari asetil koA dan dikeluarkan dari tubuh dalam empedu sebagai garam kolesterol. Ester kolesterol merupakan bentuk penyimpanan kolesterol di hampir semua jaringan tubuh. Sumber utama kolesterol berasal dari hasil sintesis didalam tubuh sendiri yaitu kolesterol endogen serta dari makanan yang dikenal sebagai kolesterol eksogen. Asetil koA merupakan sumber semua atom karbon pada kolesterol (Murray, 2009). Kolesterol tidak larut dalam cairan darah, untuk itu agar dapat dikirim ke seluruh tubuh perlu dikemas bersama protein menjadi partikel yang disebut lipoprotein, yang dapat dianggap sebagai pembawa (*carrier*) kolesterol dalam darah.

4.4 Keseimbangan Kolesterol

Peningkatan kadar kolesterol dapat disebabkan oleh berbagai faktor yaitu pengambilan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor LDL atau HDL; pengambilan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh proses yang tidak melalui reseptor; pengambilan kolesterol bebas dari lipoprotein kaya kolesterol oleh membran sel; peningkatan sintesis kolesterol; dan peningkatan hidrolisis ester kolesterol oleh enzim ester kolesterol hidrolase. Penurunan kolesterol dapat disebabkan oleh berbagai faktor yaitu penurunan aliran keluar kolesterol dari membran sel ke lipoprotein oleh HDL karena adanya enzim *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT), aktivitas

proses esterifikasi kolesterol oleh enzim *AcylCoA Cholesterol Acyl Transferase* (ACAT), dan penggunaan kolesterol untuk sintesis steroida lainnya, misal hormon tertentu dan asam empedu dalam hati. Nilai normal secara laboratoris dari kolesterol adalah 150-220 mg/dl, LDL <180 mg/dl, HDL >40 mg/dl, ester kolesterol 65-75% dari total kolesterol (Anantyo, 2009).

Pada pengangkutan kolesterol antar jaringan, kolesterol yang telah diabsorpsi, 80-90% akan mengalami esterifikasi kembali dengan asam-asam lemak rantai panjang didalam epitel mukosa usus. Kolesterol ester, kolesterol bebas, TG dan fosfolipid akan bergabung bersama-sama dengan apoprotein menjadi partikel kilomikron. Kilomikron yang bereaksi dengan lipoprotein lipase akan membentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnant*) dan kehilangan 5% dari kolesterol ester. Sisa kolesterol ester diambil hati oleh hati dan dihidrolisis menjadi kolesterol bebas. Sekitar 1 gram kolesterol dikeluarkan dari dalam tubuh setiap harinya. Kolesterol yang berlebih disekresikan dari hati ke dalam empedu. Sekitar 98-99% asam empedu yang disekresikan kedalam usus akan diabsorpsi kembali, melalui vena porta asam empedu ini akan masuk kembali ke hati untuk disekresi lagi. Perputaran asam empedu dari hati dan kembali ke hati disebut sirkulasi enterohepatik. Sebagian kecil asam empedu, yaitu sekitar 500 mg/hari tidak mengalami absorpsi kembali dan dikeluarkan bersama feses. Meskipun jumlah yang dikeluarkan bersama feses sangat kecil tetapi jumlah tersebut menggambarkan jalur utama pembuangan kolesterol.

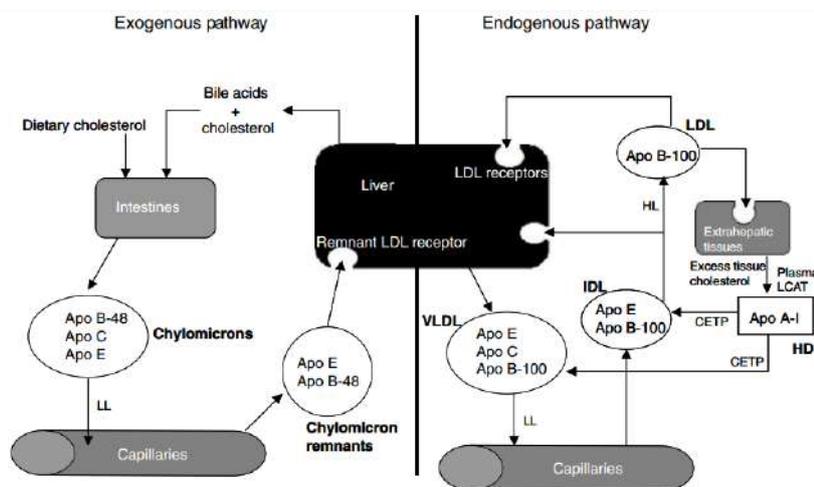
Hiperkolesterol dapat juga disebabkan oleh faktor sekunder akibat dari penyakit lain seperti diabetes mellitus, sindroma nefrotik serta faktor kebiasaan diet lemak jenuh (*saturated fat*) (Bahri, 2004). Diet tinggi lemak merupakan salah satu penyebab terjadinya hiperkolesterolemia. Makanan yang mengandung kolesterol tinggi seperti margarin, daging sapi, daging kambing, lemak babi, coklat, santan, kuning telur, minyak kelapa, dapat meningkatkan kadar LDL dan menurunkan kadar kolesterol HDL sehingga harus dikurangi sebanyak 7% perhari (Grundy, 1991). Mengonsumsi lemak jenuh yang berlebih dapat menyebabkan peningkatan asam lemak jenuh didalam tubuh yang berpotensi mengurangi aktivitas reseptor LDL sehingga efek akhir kadar kolesterol LDL akan meningkat sehingga akan menimbulkan terjadinya hiperkolesterolemia.

Hiperkolesterol terjadi karena adanya gangguan metabolisme lipid yang menyebabkan peningkatan kadar lipid dalam darah yang bisa disebabkan oleh defisiensi enzim lipoprotein lipase, defisiensi reseptor LDL, penyakit hati dan efek

samping beberapa obat. Tubuh dalam kondisi normal sebenarnya memiliki mekanisme pengendalian kadar kolesterol jaringan yang cukup kuat yaitu *Hydroxy Methyl Glutaryl Coenzim A* (HMG-coA) reduktase, suatu enzim kunci dalam sintesis kolesterol (Vodjani, 2003).

Secara fisiologis, cairan jaringan disaring dari dinding kapiler melintasi ruang interstisial antara sel-sel parenkim agar mendapatkan akses ke kapiler limfatik untuk kembali ke sistem vaskular (Sarin H, 2010). Produk sampingan metabolisme (Saladin, KS. 2003) dan radikal bebas endogen (Theml H, *et al.* 2002) dapat terus terbentuk di dalam sel dan dikeluarkan ke dalam cairan interstisial dalam ruang interstisial. Pada kondisi patologis, lokalisasi sitokin pro-inflamasi (Bilal M, *et al.*, 2011), sel-sel inflamasi (Al-Shamma, YM, and Abdil Razzaq, A (2009), racun, bakteri dan bahan biologi atau kimia berbahaya (Zouboulis, CC. 2000) cenderung terjadi di lokasi tertentu yang berbeda sesuai dengan jenis penyakit dan tingkatan patologis. Pada terapi bekam yang meliputi vakumisasi, perlukaan dan penyedotan darah melalui kulit, diduga untuk memfasilitasi pembersihan CPS dan untuk mengurangi volume cairan yang berlebihan di ruang interstisial yang selanjutnya mempunyai efek sistemik.

Infeksi kutaneus yang meliputi lapisan stratum korneum sampai lapisan bawah epidermis dapat menimbulkan reaksi inflamasi (Herring, 2002). Makrofag sebagai sel prosesing antigen akan mengekspresikan mediator IL-2 yang akan memicu sel T-helper. Kemudian makrofag akan mempengaruhi aktifitas limfosit B untuk berubah menjadi sel plasma yang akan menghasilkan antibodi (Golsby, 2000).



Gambar 9 Ringkasan jalur umum metabolisme lipoprotein (G. Walldius dan Jungner, 2004)

4.4 Keratinosit

Secara histologis, kulit manusia terdiri dari epidermis dan dermis. Epidermis adalah lapisan terluar, tersusun atas sel-sel dan tidak mengandung pembuluh darah. Memiliki ketebalan kulit mulai dari 0,07-0,12 mm. Epidermis manusia bervariasi dalam ketebalan 50-150 μm . Pembentuk utama epidermis adalah keratinosit, melanosit dan sel Langerhans (King, 2002). Keratinosit, sel Langerhans, melanosit dan epidermal T Reg dimasukkan sebagai *Skin Immune System* (SIS) yang menunjukkan pusat aktivitas imun pada area kulit (Bratajaya, 2003). Keratinosit menghasilkan sitokin antara lain *interleukin*, *Tumor Growth Factor- β* dan *Tumor Necrosis Factor- α* (Kamel, 2003). Keratinosit juga memodulasi pengeluaran β -endorfin (Zanello, *et al.*, 1999) sehingga perlakuan pada kulit misalnya bekam, masase dan kerokan menimbulkan perasaan nyaman dan menurunnya nyeri. Epidermis tahan terhadap tekanan mekanik dengan pergantian terus menerus melalui migrasi sel yang berasal di membran basal ke lapisan atas (Sanders. JE, 1995). Dermis adalah lapisan kedua dari kulit dan memiliki kandungan jaringan ikat vaskular yang berinteraksi dengan epidermis. Dermis bersifat kuat, elastis, tipis (1-3mm) dan dapat menyimpan air. Berdasarkan hal tersebut, kedalaman kulit dermis manusia relatif tipis dan banyak dipasok oleh jaringan kapiler. Dermis juga mengandung protein elastin untuk elastisitas, protein kolagen untuk kekuatan, glukosaminoglikan (dermatan sulfat, asam hialuronat dan kondroitin sulfat) yang membentuk substansi dasar di sekitar komponen fibrosa yang berkontribusi terhadap sifat viskoelastik kulit (Sanders. JE, 1995). Sel-sel kulit adalah fibroblas, makrofag, sel mast, dan leukosit. Fibroblas mensintesis kolagen, elastin, dan glikosaminoglikan dan membantu penyembuhan luka.

Melanosit menghasilkan pigmen melanin, muncul sebagai sel-sel kecil didalam atau didekat *stratum basale*. Pigmen kulit ini juga dihubungkan dengan sistem kekebalan. Sel Langerhans yang bertugas mengenali antigen/kuman, berperan dalam fungsi sistem kekebalan. Sel Langerhans lebih kecil dari keratinosit, biasanya berada dalam stratum spinosum basal (King, 2002). Karena epidermis terdiri dari epitel skuamosa berlapis, tidak memiliki pembuluh darah. Namun lapisan terdalam dari sel epidermis yang disebut stratum basale dipelihara oleh pembuluh darah dermal. Sel-sel dari stratum basale dapat membelah dan tumbuh karena mereka dipelihara dengan baik. Seperti sel-sel baru membesar, mereka mendorong sel

epidermis yang lebih menjauh dari dermis menuju permukaan kulit. Semakin jauh dari stratum basale makin miskin pasokan gizi dan kemudian mereka mati.

Susunan unik lapisan ini (15-20 μm) menghasilkan penghalang praktis kedap yang mengurangi bagian dari molekul terutama yang lebih besar dari 500 Da. Epidermis terdiri dari 3 lapisan: stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale. Jenis sel utama dalam epidermis utama adalah keratinosit. Namun melanosit, sel Langerhans (LC) dan Merckell walaupun kurang berlimpah juga berperan penting dalam fungsi epidermis. Fungsi barrier kulit terletak di lapisan paling atas. Sel langerhans pada epidermis dan dermis adalah *Antigen Presenting Cell* (APC) utama dalam kulit. Kelas sel penting dalam dermis adalah fibroblas, sel mast, dan *dendrit cell* (DC). Dermis juga mengandung pembuluh darah, pembuluh getah bening, dan saraf. Lapisan kulit ini adalah situs utama bursa seluler dan cairan antara dalam kulit dan darah dan jaringan limfatik. Dermis yang kaya pasokan darah berperan dalam pengaturan suhu tubuh, respon imun dan nyeri dan mekanisme pengatur tekanan.

Kulit memiliki sifat viskoelastik yang membantunya untuk tersedot ke bagian dalam kop. Ketika tekanan vakumisasi pertama diterapkan cairan CPS tertarik dari intravaskular menuju ruang interstisial. Cairan CPS ini terkumpul di dalam ruang interstisial kulit dan meluas ke stratum basale. Kulit didalam kop mengalami udem dan meninggi. Dermis bersifat kuat dan elastis karena kandungan tinggi protein elastin yang membuat kulit lembut dan elastic, serta kandungan protein kolagen yang memberikan kekuatan pada kulit (Liu, 2012).

Ketika tekanan vakum yang pertama diterapkan pada permukaan kulit maka tekanan vakum menyebabkan kulit terangkat ke dalam kop. Tekanan vakum akibat vakumisasi menyebabkan mast sel memproduksi histamin dan *nitric oxida* yang bersifat melebarkan pori kapiler. Melebarnya pori kapiler sel didalam kop (akibat histamin dan nitric oxida, juga karena daya sedot pompa vakum) menyebabkan peningkatan filtrasi cairan kapiler dari intravaskular ke ekstrasel. Peningkatan ukuran penyedotan kulit dalam kop dapat menurunkan tekanan lokal dalam di sekitar kapiler, menyebabkan filtrasi cairan ke ruang interstisiel. Ruang interstisiel di area yang dilakukan vakumisasi sekarang berisi cairan sel, darah rusak atau darah yang terhemolisis dan zat larut yang tersaring yang mengandung sisa metabolisme.

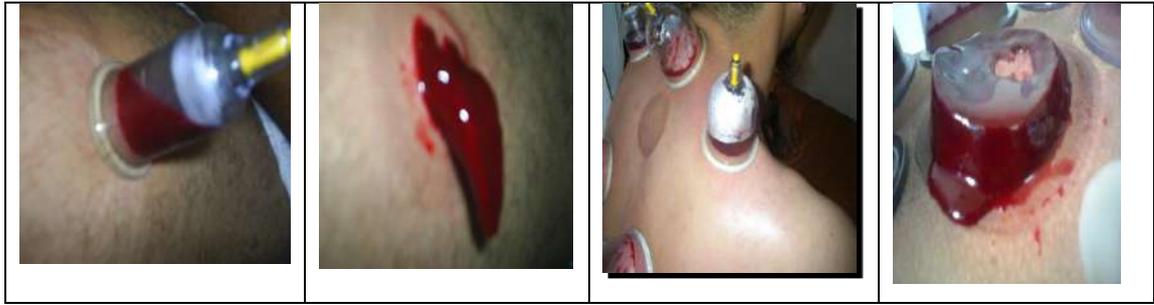
Infeksi kutaneus yang meliputi lapisan stratum korneum sampai lapisan bawah epidermis dapat menimbulkan reaksi inflamasi (Herring, 2002). Makrofag sebagai sel prosesing antigen akan mengekspresikan mediator IL-2 yang akan memicu sel T-

helper. Kemudian makrofag akan mempengaruhi aktifitas limfosit B untuk berubah menjadi sel plasma yang akan menghasilkan antibodi (Golsby, 2000).

BAB 5 TERAPI BEKAM

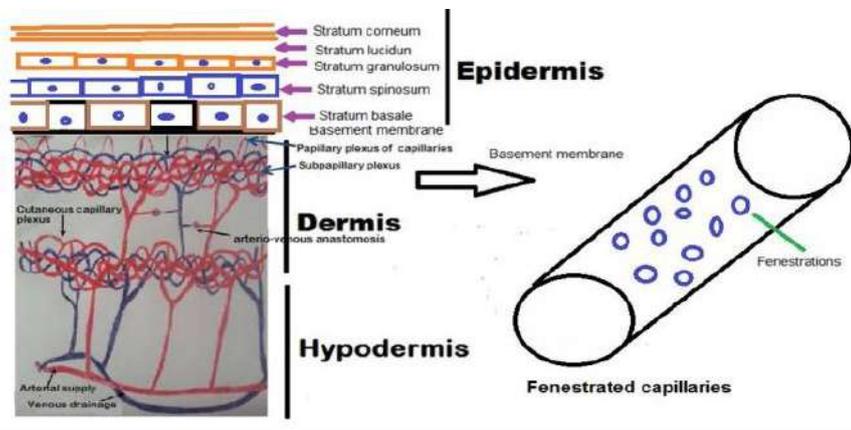
Bekam merupakan teknik pengobatan yang sudah ada sejak 2000 tahun SM. Tulisan tentang bekam yang paling kuno tercatat di Eiber Papyrus salah satu buku kedokteran paling tua yang ditulis 1550 tahun SM. Hipokrates (400 SM) menggunakan bekam untuk mengobati penyakit dalam (Mahdavi, et al., 2012). Jadi Hipokrates juga menganjurkan pemakaian bekam untuk terapi. Sebagai pengobatan kuno bekam sudah menyebar di berbagai benua dan berkembang sesuai lingkungannya. Lamanya bekam digunakan masyarakat hingga sekarang merupakan bukti tak terbantahkan bahwa bekam aman dan efektif untuk pengobatan. Di Indonesia masyarakat mengenal bekam seiring perkembangan agama Islam. Terapi bekam sampai sekarang berkembang terutama di lingkungan masyarakat muslim. Hal tersebut tidak terlepas dari hadist shahih yang menceritakan bahwa Nabi Muhammad SAW diperintah malaikat untuk mengajak umatnya berbekam sakit (Umar, 2012). Pada dasarnya bekam ada dua macam yaitu bekam kering dan bekam basah. Terapi bekam kering adalah suatu metoda vakumisasi pada kulit dengan tekanan negatif selama beberapa menit, sedangkan terapi bekam basah meliputi tindakan vakumisasi, perlukaan dengan jarum atau bisturi, dan penyedotan darah. Pada jaman Nabi Muhammad saw, bekam disebut sebagai pengobatan terbaik, direkomendasikan untuk dilakukan secara teratur setiap bulan, baik ketika sakit maupun sebagai upaya pencegahan sakit (Umar, 2012).

Pemberian tekanan negatif atau vakumisasi menyebabkan epidermis dan dermis teregang. Kulit yang teregang menyebabkan aktivasi keratinosit sehingga merangsang mekanoreseptor kulit (Delmas, et al., 2011). Sinyal yang diterima ini selanjutnya diteruskan ke otak dan organ-organ lainnya sehingga terjadilah komunikasi antar sel (*cell signaling*). Reaksi yang ditimbulkan dapat bervariasi bergantung kondisi sel atau jaringan yang menjadi sasaran terapi. Kondisi kulit yang dikop ini tidak mendapat cukup oksigen atau disebut hipoksia. Kulit yang mengalami hipoksia akan merangsang produksi sel imun sebagai bentuk pertahanan diri (Holger, et al., 2011).



Gambar 10 Gumpalan Darah Bekam

Bekam menurut teori Taibah adalah prosedur bedah ekskresi minor terkait secara ilmiah dengan prinsip-prinsip filtrasi glomerulus ginjal dan evakuasi abses, di mana ekskresi tekanan tergantung dari zat penyebab patologis (CPS) kolesterol terjadi. CPS kolesterol termasuk zat penyebab penyakit dan yang berhubungan dengan penyakit. Manfaat bekam meliputi fenomena hiperemia reaktif, produksi oksida nitrat dan sayatan kulit dalam meningkatkan fungsi alami ekskretoris kulit, meningkatkan sirkulasi limfatik dan kapiler serta memulihkan homeostasis.



Electron microscopic structure of dermal vasculature

- A. skin has a superficial network of fenestrated dermal capillaries.
- B. Dermal fenestrated capillaries have pores that suit the function of pressure-dependent filtration during Al-hijama.

Gambar 11: Pori pembuluh darah teregang

Cairan jaringan disaring dari dinding kapiler melintasi ruang interstitial antara sel-sel parenkim agar mendapatkan akses ke kapiler limfatik untuk kembali ke sistem vaskular. Produk sampah metabolisme dan radikal bebas endogen (Theml H et al, 2002) dapat terus terbentuk di dalam sel dan dikeluarkan ke dalam cairan interstitial. Cairan interstitial secara terus menerus mengalami pertukaran dengan kompartemen cairan intravaskular. Proses pertukaran terutama terjadi pada hilir arteriol di kapiler dan venula postcapillary (Zhou SS, et al, 2012). Berdasarkan hal tersebut, dalam kondisi fisiologis, terapi bekam mempunyai potensi manfaat pencegahan melalui

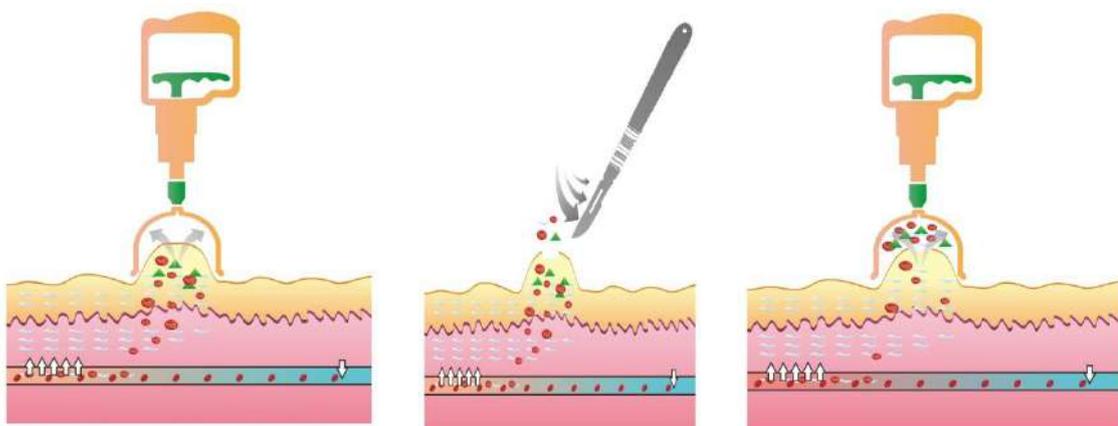
pembersihan ruang interstitial dari produk sisa-sisa metabolisme, radikal bebas atau xenobiotik dalam cairan interstitial. Barrier kulit menghambat ekskresi akumulasi racun, sedangkan luka kulit mengganggu fungsi ekskresi kulit (Gauglitz GG, 2009) dengan retensi obat dan metabolit endogen (Jeschke MG, et al, 2012).

Berdasarkan itu, terapi bekam sangat bermanfaat karena membuka penghalang kulit dan meningkatkan peran ekskretoris kulit. Cairan interstitial terus disaring pada akhir arteri kapiler dan diserap di ujung dari vena kapiler tekanan penyerapan = +7 mmHg yang menggeser cairan jaringan ke dalam kapiler. Berdasarkan hal itu, tekanan hisap eksternal dapat meningkatkan ekskresi cairan jaringan yang penuh dengan zat berbahaya. Kulit memiliki sifat viskoelastik, yang membantunya untuk tersedot ke bagian dalam kop. Ketika tekanan vakum pertama diterapkan selama terapi bekam; tekanan hisap negatif mengumpulkan cairan interstitial di daerah yang disedot menyebabkan penghisapan kulit dalam kop tanpa kebocoran cairan melalui kulit. Berdasarkan itu, langkah bekam pertama dalam metode CPC sangat membantu dalam membersihkan darah kapiler dari kelebihan cairan dengan kotoran sebagai langkah persiapan lebih lanjut pada pembersihan darah kapiler.

Akumulasi cairan yang mengandung sampah dan sel darah yang terhemolisis di daerah kulit yang dibekam dapat menyebabkan dilusi dan redistribusi lokal *mediator nociceptive*. Kapiler darah di area yang dibekam dapat mengalami kompresi akibat tekanan pada dinding dari luar oleh akumulasi cairan yang terkumpul. Hal ini meningkatkan tekanan kapiler hidrostatik yang menyebabkan filtrasi kapiler berlebih dan akibatnya pembersihan darah lebih banyak. Semakin lama durasi bekam semakin banyak akumulasi cairan jaringan di lapisan kulit dalam kop sampai titik ekuilibrium tercapai di mana tidak ada cairan lagi yang akan terakumulasi. Pelepasan dan penyebaran kembali cairan dari pengangkatan kulit yang kembali ke jaringan terdekat dicegah oleh tekanan negatif yang dipertahankan selama pembekaman pertama. Pelepasan tekanan negatif bekam mencegah akumulasi cairan jaringan berlebih dan sebaliknya, memungkinkan untuk redistribusi cairan secara perlahan. Penusukan kulit segera sedalam beberapa milimeter dianjurkan untuk mencegah redistribusi cairan dan untuk mendapatkan hasil pembekaman yang lebih baik. Setelah kop dilepas, kulit akan menjadi sedikit tebal dan keras, kemudian permukaan kulit dilukai dengan torehan yang sangat tipis (0,05 mm) dan dilanjutkan penyedotan untuk mengeluarkan darah yang rusak (Majid, 2009).

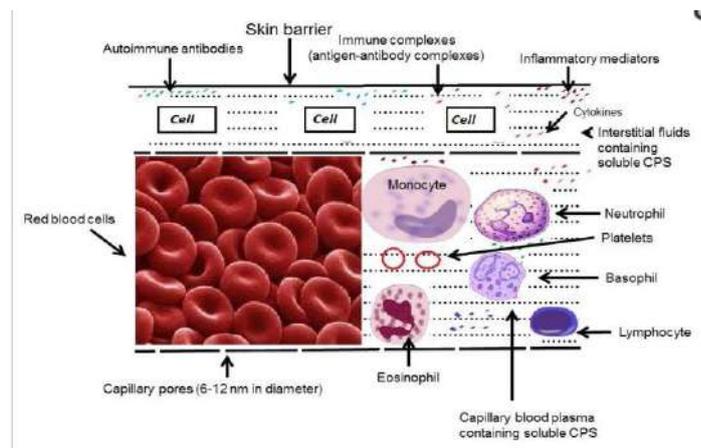
Perlukaan pada sayatan atau tusukan jarum hanya sampai epidermis saja.

Antihistamin mempengaruhi fenomena pertama tetapi tidak dengan yang kedua (Schäffer MR, et al, 1997). Peningkatan permeabilitas kapiler dalam fenomena pertama sangat membantu untuk meningkatkan filtrasi kapiler, pembersihan darah cairan intravaskular dan pengumpulan cairan kemudian pergerakan cairan yang terkumpul pada area tusukan kulit dibuang di bawah pengaruh terapi bekam. cairan terkumpul setelah langkah pertama pembekaman ditahan tepat di bawah permukaan kulit dan siap untuk keluar saat kulit ditusuk. Melukai kulit menyebabkan pembukaan penghalang kulit dan cedera traumatis ke kapiler memicu pendarahan. Darah dari kapiler yang cedera bercampur dengan cairan yang terkumpul di bawah permukaan kulit dan mulai keluar bercampur dengan cairan yang terkumpul yaitu darah yang berubah yang keluar melalui luka kulit luar terstimulasi selama terapi bekam basah merupakan campuran dari kumpulan cairan yang tertekan dan darah keluar melalui kapiler traumatis. Berdasarkan hal itu, praktek yang tepat dari terapi bekam, cairan yang terkumpul diekskresikan dengan sedikit kehilangan darah. Ketika tekanan vakum kedua dilakukan, cairan yang terkumpul bercampur dengan darah di dalam penarikan kulit kemudian campuran tersedot ke luar kulit. Kontak darah dengan cairan jaringan yang terkumpul permukaan dapat memperlambat kecepatan aliran darah dan dapat merangsang jalur koagulasi dan memberikan waktu bagi pembentukan trombin (WangR,et al, 1996). Cairan yang tersaring kemudian mengganti cairan ekstrusi segera di ruang interstitial kemudian dibuang. Daya tarik paksa yang diberikan pada kapiler yang terfenestrasi yang diterapkan pada kulit dapat meningkatkan daya hisap terhadap ukuran pori fenestral yang memungkinkan filtrasi cairan lebih banyak dengan kristaloid larut (ukuran partikel kecil) dan zat koloid (partikel besar ukuran protein plasma) misalnya β -lipoprotein (berat molecul 1.300.000) dan molekul besar dapat melewati kapiler kulit ke dalam cairan jaringan (Schäffer MR, et al, 1997).



Gambar 12: Proses pembekaman : vakumisasi, perlukaan dan penyedotan

Cairan yang didapat dari pembekaman ini meliputi cairan tersaring dengan zat larut, cairan interstitial, eritrosit yang terhemolisis, leukosit terfragmentasi, trombosit terfragmentasi, CPS kolesterol. Sel darah utuh yaitu eritrosit, leukosit dan trombosit tidak dapat melewati pori kapiler, sel darah utuh memiliki ukuran dalam kisaran mikrometer (Frank, S., *et al*, 2002), yang tidak bisa melintasi pori kapiler kulit yang terfenetrasi karena memiliki ukuran dalam rentang nanometer 6-12 nm (Frank, S., *et al*, 1999). Hal ini menggenangi ruang interstitial dengan cairan yang tersaring, yang mengambil jalan mereka menuju penarikan kulit. Ini membantu pengenceran dan redistribusi CPS pada cairan yang terkumpul. Setelah tahap penusukan kulit dan penghisapan cairan didalam penarikan kulit selama tahap pembekaman kedua, cairan baru yang tersaring ditambah darah dari kapiler traumatis terkumpul didalam penghisapan kulit. Dalam kondisi fisiologis, plasma albumin dan globulin (protein berat molekul tinggi) tidak bisa melewati membran filtrasi karena ukuran molekul dan muatan negatif bertindak sebagai hambatan yang mencegah perjalanan mereka melalui membran filtrasi kapiler glomerulus. Berlawanan dengan itu, protein berat bermolekul rendah β 2-mikroglobulin, α 1-mikroglobulin, dan lisozim dapat bebas melewati membran filtrasi.



Causative pathological substances (CPS) of autoimmune diseases are present in serum and interstitial fluids. CPS can be filtered through capillary pores then excreted out through the pressure-dependent effect of Al-hijamah.

Gambar 13: Vakumisasi, Perlukaan dan Sedotan (Baghdadi, H, *et al.*, 2015)

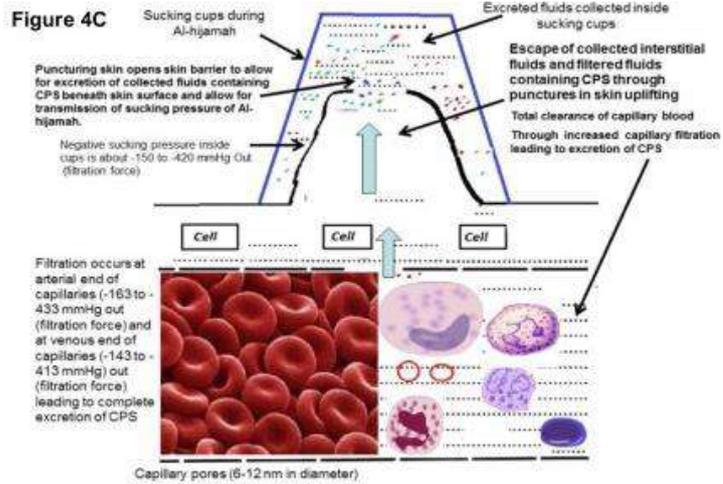
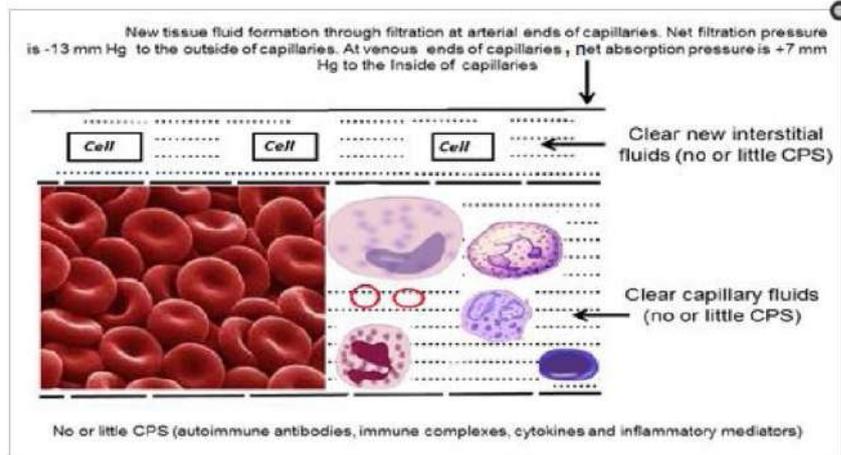


Figure 7



Gambar 14 Sampah Metabolisme dan sel darah merah

Bekam menurut teori Taibah adalah prosedur bedah ekskresi minor terkait secara ilmiah dengan prinsip-prinsip filtrasi glomerulus ginjal dan evakuasi abses, di mana ekskresi tekanan tergantung dari CPS kolesterol LDL terjadi. Manfaat bekam meliputi fenomena hiperemia reaktif, produksi oksida nitrat dan sayatan kulit dalam meningkatkan fungsi alami ekskretoris kulit, meningkatkan sirkulasi limfatik dan kapiler serta memulihkan homeostasis.

Tekanan terapi bekam adalah kekuatan tekanan negatif dan dilaporkan berkisar dari (-200 sampai -560 hPa, hecta Pascal) (Saladin, KS, 2003) yang setara dengan -150 sampai -420 mmHg dan mengarahkan cairan untuk berpindah dari kompartemen intravaskular ke luar kapiler. Tekanan filtrasi bersih pada akhir arteri kapiler sebesar -13 mmHg yang menggeser cairan jaringan ke luar kapiler, sementara tekanan penyerapan bersih pada akhir vena kapiler sebesar +7 mm Hg yang menggeser cairan

jaringan ke dalam kapiler (Crinnion, WJ, 2011).. Berdasarkan hal itu, saat menambahkan tekanan hisap terapi bekam, tekanan filtrasi bersih pada akhir arteri kapiler adalah -163 sampai -433 mmHg ke luar kapiler, sementara tekanan filtrasi bersih pada ujung vena dari kapiler adalah -143 sampai -413 mm Hg ke luar kapiler. Oleh karena itu, kedua ujung kapiler (ujung arteri dan ujung vena) menyaring cairan mereka karena tekanan tinggi gradien di kapiler darah yaitu tekanan hisap negatif ditambah tekanan hidrostatis kapiler dalam kapiler darah lebih besar daripada tekanan osmotik kapiler di kedua ujung.

Keratinosit menghasilkan sitokin antara lain *interleukin*, *tumor growth factor- β* dan *tumor necrosis factor- α* . Pada kondisi vakumisasi selama lima menit keratinosit akan mengalami hipoksia. Selanjutnya keratinosit akan menginduksi *Hipoxia Inducible Factor* (HIF-1 α) sebagai upaya pertahanan diri (Holger, *et al.*, 2011). Selanjutnya HIF-1 α akan mengaktivasi gen proinflamasi seperti IL-1, IL-4, IL-6 TNF- α dan interferon.

IL-6 adalah sitokin pleiotropic kuat yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel imun. IL-6 disekresikan oleh sel T, makrofag dan pembuluh darah. Pada IL-6 yang disekresikan oleh sel T dan makrofag perannya adalah untuk merangsang respon kekebalan tubuh, misalnya setelah terjadi trauma atau kerusakan jaringan yang mengarah pada peradangan (Febbraio MA, Pedersen BK. 2005). Pelepasan IL-6 merangsang sel makrofag muda menjadi matang dan sel makrofag yang sudah matang akan mampu melakukan fagositosis lebih efisien (Martinez dan Dunn, 2011).

Monosit yang teraktivasi peradangan menghasilkan sitokin inflamasi dan berperan dalam peradangan lokal maupun sistemik. Monosit sangat infiltratif dan dapat berdiferensiasi menjadi makrofag untuk membersihkan debris radang. Pada kondisi radang mereka berdiferensiasi menjadi makrofag yang berperan dalam memperbaiki kerusakan jaringan. Waktu paruh monosit adalah 1-3 jam pertama dan mencapai infiltrasi maksimum dalam tujuh hari (Yang, *et al.* 2014)

Makrofag yang menuju tempat trauma jumlahnya meningkat dan daya fagositnya terhadap kolesterol LDL juga meningkat. Meningkatnya jumlah makrofag ke tempat trauma ini berasal dari migrasi makrofag ke sumber rangsangan. Disamping itu peningkatan jumlah makrofag disebabkan oleh percepatan proliferasi dan diferensiasi makrofag (Brown dan Savill, 1999). Percepatan migrasi ini juga diakibatkan rangsangan oleh IL-6 yang dihasilkan sel makrofag (Zhang, *et al.*, 2012).

Pre β -HDL memiliki peran yang sangat penting dalam proses transport balik kolesterol (*reverse cholesterol transport*) yang dapat meningkatkan *efflux* kelebihan kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati untuk diekskresi melalui empedu. Biogenesis HDL dipengaruhi oleh apo A-1, Pre β -HDL dan *cholesterol ester transfer protein* (CETP) (Ashen MD dan Blumenthal MD. 2005). Pre β -HDL merupakan bentuk HDL yang paling poten dalam menginduksi *efflux* kolesterol dari jaringan untuk membentuk HDL diskoid yang memiliki kemampuan mengambil lebih banyak kolesterol untuk membentuk HDL3 (Murray, 2009).

Siklus HDL terlibat dalam pengeluaran kolesterol dari jaringan ke hati yang dikenal dengan pengangkutan balik kolesterol. Siklus tersebut melibatkan ambilan dan esterifikasi kolesterol oleh HDL3. HDL dan trigliserida dihidrolisis oleh enzim lipase hepatic sehingga melepaskan muatan ester kolesterolnya ke hati. Tempat partikel tersebut menjadi lebih rapat dan terbentuklah HDL3 yang memasuki kembali ke siklus tersebut. Apo A-1 bebas akan dilepas dan masuk kembali ke dalam sirkulasi membentuk pre β -HDL setelah berikatan dengan fosfolipid dan kolesterol dalam jumlah minimal (Murray, 2009).

LDL (*low density lipoprotein*) merupakan sumber kolesterol untuk jaringan ekstrahepatik. Bila LDL sangat berlebih, sistem ambilan LDL akan jenuh sehingga LDL yang berlebih dapat diambil oleh makrofag. Sebagian kolesterol LDL ditangkap makrofag sebelum teroksidasi. Makin banyak kadar kolesterol LDL dalam plasma, makin banyak yang akan ditangkap oleh sel makrofag. Selanjutnya makrofag akan mengalami *efflux* dan HDL *nascent* akan mendekati makrofag tersebut untuk mengambil kolesterol LDLnya. Selanjutnya HDL *nascent* menjadi HDL dewasa. Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT). Jadi HDL disini berfungsi sebagai penyerap kolesterol LDL dari makrofag dan sebagai pembawa kolesterol LDL kembali ke hati sehingga kadar kolesterol didalam plasma menurun.

BAB 6 LIPID LOWERING AGENT

Lipid Lowering Agent merupakan obat-obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lipid plasma.

1. HMG-CoA reductase inhibitor (Statin)

Statin adalah *lipid-lowering agent* yang spesifik, kompetitif, dan reversible menghambat HMG Co-A menjadi asam mevalonat (precursor pembentukan kolesterol). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan statin pada pasien diabetes berhubungan dengan peningkatan densitas LDL. Pada beberapa pasien, statin menghasilkan efek penurunan lipid selama 1-2 minggu, dengan efek maksimal selama 4-6 minggu. Statin dianggap mempunyai efek *pleiotropic*, meliputi penghambatan proliferasi sel otot polos arteri, mencegah oksidasi LDL kolesterol, menstabilkan plak pada makrofag, meningkatkan fungsi endotel, dan bisa sebagai antitrombotik serta antiinflamasi. Terdapat 5 golongan statin yang beredar di pasaran, yaitu atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, dan simvastatin. Terapi dengan statin berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien diabetes. Selain itu, dilaporkan juga bahwa statin dapat menurunkan perkembangan dari komplikasi mikrovaskular, meliputi diabetik retinopati, nefropati, dan neuropati. (Buse, 2003).

A. Mekanisme kerja

Statin merupakan obat dislipidemia yang mempunyai struktur yang mirip dengan *hydroxymethylglutaryl-coenzim A* (HMG-CoA) yang merupakan precursor sintesis kolesterol. Statin menghambat secara kompetitif enzim HMG-CoA reduktase, enzim yang berperan dalam tahap akhir sintesis kolesterol. Selain dapat meningkatkan aktivitas reseptor LDL di liver dan meningkatkan klirens LDL dari plasma. Statin juga dapat menurunkan sintesis VLDL (Thompson, 2004; Oettgen *et al*, 2008).

B. Indikasi

Statin merupakan obat yang banyak digunakan dalam terapi dislipidemia. Statin diindikasikan pada pasien heterozigot familial atau poligenik hiperkolesterolemia dimana aktivitas LDL reseptor mengalami penurunan. Statin juga diindikasikan pada pasien dengan kombinasi familial hiperlipidemia, pasien hiperlipidemia dengan diabetes, dan pasien dengan penyakit ginjal (Malloy *et al*, 2007).

C. Farmakokinetik

Semua statin, kecuali lovastatin dan simvastatin berada dalam bentuk asam β hidroksi. Lovastatin dan simvastatin merupakan prodrug dalam bentuk lakton dan harus dihidrolisis lebih dahulu menjadi bentuk aktif asam β hidroksi. Absorpsi lovastatin meningkat dengan adanya makanan, namun sebaliknya, bioavailabilitas atorvastatin, fluvastatin, dan pravastatin menurun dengan adanya makanan. Statin diekskresikan melalui ginjal, oleh karena itu konsentrasi plasma menjadi lebih tinggi pada pasien dengan penyakit ginjal. Statin juga diekskresikan melalui empedu setelah mengalami transformasi di hepar. Semua statin mengalami metabolisme lintas pertama di hepar. Kurang dari 5%-10% dosis yang dapat mencapai sirkulasi umum. Sebagian besar obat ini dan metabolit aktifnya yaitu asam β -hidroksi lebih dari 95% terikat protein plasma. Setelah satu dosis oral, konsentrasi plasma mencapai puncak dalam waktu sekitar 1-3 jam kecuali atorvastatin. Yang waktu paruhnya 14 jam. Pasien dengan penyakit hepar sebaiknya diberikan statin dosis rendah atau diberikan pengobatan dengan obat dislipidemia yang lain (Malloy *et al*, 2007; Rao *et al*, 2011).

D. Efek samping

Efek samping yang terjadi pada terapi statin diantaranya adalah gangguan pada GIT, hepatitis, miopati (nyeri pada otot karena konsentrasi kreatin kinase dalam darah >1000 U per liter), ruam kulit, neuropati perifer, insomnia, mimpi buruk. Statin aman digunakan pada pasien yang mempunyai gangguan CNS karena statin tidak mengalami penetrasi pada *blood brain barrier*. Hepatotoksik terjadi pada pasien yang diberikan statin pada dosis tinggi. Hepatotoksik dan miotoksik umumnya terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi obat yang dimetabolisme oleh sitokrom P-450 3A4 (lovastatin, simvastatin, dan atorvastatin). Fluvastatin dan resuvastatin dimetabolisme oleh sitokrom P-450 2C9. Gejala hepatitis yang diinduksikan oleh statin meliputi letih, lemah, anoreksia, dan kehilangan berat badan. Kadar enzim aminotransferase biasanya meningkat pada pasien ini. Konsentrasi serum LDL sering lebih rendah dari yang diperkirakan, selain itu statin juga dapat menurunkan konsentrasi serum HDL. Pemberian terapi kombinasi lovastatin dengan niasin atau turunan fibrat dapat meningkatkan risiko miopati dan rhabdomyolisis (Thompson, 2004; Rao *et al*, 2011).

E. Kontraindikasi

Statin sebaiknya tidak diberikan pada ibu hamil dan menyusui karena bersifat teratogenik (Malloy *et al*, 2007). Statin juga dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit liver kronik (Solano *et al*, 2006).

F. Dosis dan aturan pakai

Statin, kecuali atorvastatin dan rosuvastatin sebaiknya diberikan pada malam hari karena sintesis kolesterol tinggi pada saat malam. Pemberian statin sebaiknya dimulai dengan dosis kecil, lalu ditingkatkan hingga dosis yang diinginkan. Lovastatin dimulai dari dosis 5 mg hingga maksimal 40 mg/ hari, pravastatin 5-40 mg/ hari, simvastatin 5-40 mg/ hari, fluvastatin 10-80 mg/ hari, atorvastatin 10-80 mg/ hari, dan rosuvastatin 10-40 mg/ hari (Malloy *et al*, 2007; Tjokroprawiro dkk, 2008; Rao *et al*, 2011).

G. Interaksi obat

Obat-obat yang dapat menghambat sitokrom P-450 3A4 atau 2C9 sehingga menurunkan metabolisme statin adalah antibiotik, obat-obat antifungsi, HIV-protease inhibitor, dan siklosporin. Obat-obat yang menginduksi sitokrom P-450 3A4 sehingga menurunkan kadar statin di dalam darah adalah barbiturat dan karbamazepin (Buse, 2003).

DAFTAR PUSTAKA

- Abul K. Abbas and Andrew H. Lictman.2005. Cellular and Molecular Immunology, Fifth Ed. Saunders
- Adam, JMF, 2006. Dislipidemia. Terjemahan. Sudoyo, setiyohadi. Buku ajar Ilmu PD. Jkarta; pusat penerbit dept ilmu PD. FKUI, jilid 3 ed 4; 1926-1932.
- Akira S dan Takeda K. 2004. Toll like receptor signaling. Nature reviews 4; 499-511
- Aley KO, McCarter. 1998. Nitric Oxide Signaling in Pain and nociceptorsensitization in the rat. The Journal of Neuroscience 18 (17): 7008-7014.
- Al-Shamma, YM, and Abdil Razzaq, A. 2009. Al-Hijamah Cupping Therapy Yesar MH AL-Shamma, MBChB, PhD(UK) Kufa Med.Journal 2009.VOL.12.No1.
- Arifah, AK.et al. 2006. Fatty acid and amino acid composition of three local Malaysian *Channa* spp. fish. *Food Chemistry, Volume 97, Issue 4, August 2006, Pages 674-678*
- Arifah. 2006. Peran Lipoprotein dalam Pengangkutan Lemak Tubuh. Kaunia, Vol. II, No. 2, Oktober 2006
- Asea, AAA. 2007. Release of HSP; passive versus active release mechanisms. In HSP: potens mediators of Inflammation and Immunity. Dordrecht: Springer, pp 3-20.
- Baghdadi, Hussam, *et al.*, 2015. Ameliorating Role Exerted by Al-Hijamah in Autoimmune Diseases: Effect on Serum Autoantibodies and Inflammatory Mediators. International Journal of Health Sciences, 2015 April 9(2) 207-232.
- Barton M., Tobias T. and Haudenschild C.C. 2003.Endothelin, hypercholesterolemia andatherosclerosis. *Coronary Artery Disease*. 14:477-490
- Besung, INK. 2016 Nyoman Mantik Astawa, Ketut Suata, dan Ni Ketut Suwiti 2016. Hubungan antara Aktivasi Makrofag dengan Kadar IL-6 dan Antibodi terhadap *Salmonella typhi* pada Mencit. Jurnal Kesehatan Hewan, Vol. 10 No. 1, Maret 2016
- Bhattacharya. 2015. Cell Signaling in Vascular Inflammation. Humana Press. Totowa, New Jersey.
- Brewer, HB. 2004. Increasing HDL, cholesterol levels. N Engl J Med. 2004, 350: 1491-1494
- Dimas P, Wawan M, Novi, Wanandi, 2013. Pengaruh Induksi Hipoksia Hipobarik Intermiten pada Aktivitas Spesifik *Manganese Superoxide Dismutase* dan Kadar *Malondialdehyde* Ginjal Tikus. EJKI, Vol. 1, No. 3, Desember 2013
- Duong, et al. 2006. Characterization of nascent HDL particles and microparticles formed by ABCA1-mediated efflux of cellular lipids to apoA-I. Journal of Lipid Research Volume 47

- Eckardstein, AV, Jerzy-Roch Nofer, Gerd Assmann. 2001. High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis Role of Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:13-27
- ElSayed SM, Mahmoud HS and Nabo MMH. 2013. Medical and Scientific Bases of Wet Cupping Therapy; in Light of Modern Medicine and Prophetic Medicine. *Alternative and Integrative Medicine* 2: 1-16.
- Farhadi K, Schwebel DC, et al. 2009. The Effectiveness of wet cupping for non specific LBP in Iran. *Complementary Therapies in Medicine* 17: 9-15.
- Fikri, Z, Nursalam, Misbahatul EM, 2012. Penurunan Kadar Kolesterol dengan Terapi Bekam (*The Effect of Cupping Therapy on Cholesterol Reduction in Patients With Hypercholesterolemia*)
- Fujii E, Irie K, Ohba K, Ogawa A, Yoshioka T, et al. (1997) Role of nitric oxide, prostaglandins and tyrosinekinase in vascular endothelial growth factor-induced increase in vascular permeability in mouse skin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 356: 475-480.
- Giovanni N, Fucci N (2013) The current status of sweat sting for drugs of abuse: a review. *Curr Med Chem* 20: 545-561.
- Guan DW, Zhao R, Du Y (2004). Expressions of NOS isoforms and roles of NO during skin wound healing. *FaYi Xue Za Zhi* 20: 244-246.
- Guyton, 1994. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, ed.7, Bag.II, Cet.I., EGC, Jakarta.
- Hong SH, Wu F, et al. 2011. Study on the mechanisms of cupping therapy. *Zhonggou Zhen jin* 31 (10); 932-4.
- Ilkay Chirali, Mark Bovey, Roz Gibbs. 2005. *Cupping for Patients with inflammatory Complints: Clinical and Biochemical Outcomes*
- Ismail, AAA, Bakar, M, Hairon SM. 2015. *Sains Bekam*. Selangor: Arrisalah Product SDN BHD.
- Jiyeon Yang, et al. 2014. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Research* 2014, 2:1
- Katrin B. Sandau, Jie Zhou, Thomas Kietzmann, and Bernhard Bru. 2001. Regulation of the Hypoxia-inducible Factor-1 by the Inflammatory Mediators NO and TNF-1 in Contrast to Desferroxamine and Phenylarsine Oxide. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 276, No. 43, pp. 39805–39811,
- Kim JI, Kim TH, et al. 2011. Evaluation of wet cupping therapy for persistent non-specific LBP. *Trial* 12 (146) 1-7.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2007. *Buku Ajar Patology Robbins*. Alih Bahasa : Brahm U Pedit. Ed. 7. Jakarta : EGC.

- Kwiterovich, PO Jr., MD, 2000, The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000,86:5L-10L.
- Lubrano V, Gabriele M, Puntoni MR, Longo V, Pucci L. 2015. Relationship among IL-6, LDL cholesterol and lipid peroxidation. *Cell Mol Biol Lett*. 2015 Jun;20(2):310-22.
- Ludtke R, Albrecht U. 2006. Brachialgia paraesthetica nocturna can be relieved by wet cupping. *Complementary Therapies in Medicine* 14; 247-253.
- Mahdavi, MRV, et al. 2012. Evaluation of the effects of traditional Cupping on the Biochemical, Hematological and Immunological Factors of Human Venous Blood. Viewed 21 Feb 2012, <http://www.intechopen.com>
- Mourad, SA, and Soad K. Al-Jaouni. 2016. The Effect of Wet Cupping on Blood Haemoglobin Level. *Altern Integr Med* 2016, 5:2
- Murray, RK, et al. 2009. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 28e. ISBN 978-0-07-162591-3
- Niasari,M, Kosari, F, Ahmadi, A. 2007. The Effect of Wet Cupping on Serum Lipid Concentrations of Clinically Healthy Young Men: A Randomized Controlled Trial *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Volume 13, Number 1, 2007, pp. 79–82
- Ontoseno, T. 2004. Mekanisme Deformabilitas Eritrosit pada Pasien Tetralogi of Fallot dengan Defisiensi Besi. Disertasi. Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.
- Piyush Mehta a, Vividha Dhapte. 2015. Cupping therapy: A prudent remedy for a plethora of medical ailments. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 5 (2015) 127e134
- Prijanti,AR, et al. 2012. Correlation between hypoxia inducible factor -1 α and renin expression in rats kidney induced by cobalt chloride. *Med J Indones*. 2012;21:128-32
- Ranaei-siadat. Kheirandish. Niasari and Adibi. 2004. The Effect of Cupping (Hejamah) on Blood Biochemical and Immunological Parameters. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*
- Remage L. 2012. Integrin and Extracellular matrix in mechanotransduction. *Cell Health and Cytoskeleton* 4: 1-9.
- Robbins S.L., Cotran R. and Kumar V. 2007. *Buku Ajar Patologi Vol. 2. Ed. 7*. EGC. Jakarta
- Rukzan LM, Al-Sabaawy DO (2012) Effect of Wet Cupping on Serum Lipids Profile Levels of Hyperlipidemic Patients and Correlation with some Metal Ions. *Raf J Sci* 23: 128-136.
- Sabaawy Al., Rukzan LM. 2012. Effect of Wet Cupping on Serum Lipids Profile Levels of Hiperlipidemic Patients and Correlation with some Metal Ions. *Raf. J. Sci.* 23;128-136

- Sanders and JE, GoldsteinBS, Leotta DF (1995) Skin response to mechanical stress: adaptation rather than breakdown. A review of the literature. *J Rehabil Res Dev* 32: 214-226.
- Schäffer MR, TantryU, van Wesep RA, Barbul A (1997) Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res* 71: 25-31.
- Semenza, GL. 2000. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 88: 1474–1480, 2000.
- Sormin,IP, Widjaja Lukito, Andi Wijaya,Suryani As'ad1. 2010. Negative impact of inflammation and insulin resistance on the biogenesis of HDL-c in Indonesian men with metabolic syndrome. *Med J Indones* 2010; 19:36-45)
- Svensson CK (2009) Biotransformation of drugs in human skin. *Drug Metab Dispos* 37: 247-253.
- Tjandrawinata.RR. 2013.Terapi Masa Depan Melalui Penghambatan atau *Downregulation* Ekspresi *Cholesteryl Ester Transfer Protein* (CETP) dalam Menurunkan Risiko Penyakit Kardiovaskular. *Medicinus*, Vol. 26 No.1 March 2013
- Triliana1, R, Soeatmadji, DW, Kalim H. 2001. Pengaruh Terapi Suplementasi Fitosterol pada Profil Lemak Plasma, Kadar Apolipoprotein (Apo) B-48, dan Penghitungan Sel Busa Aorta Tikus Pascadiet Atherogenik. *J.Exp. Life Sci.* Vol. 2 No. 2, 2012
- Walldius G, and Jungner I. 2004. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *Journal of Internal Medicine* 2004; 255: 188–205
- Wang R, Ghahary A, Shen YJ, Scott PG, Tredget EE (1996) Human dermal fibroblasts produce nitric oxide and express both constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms. *J Invest Dermatol* 106: 419-427.
- Witte MB, Thornton FJ, Tantry U, Barbul A (2002). L-Arginine supplementation enhances diabetic wound healing: involve ment of the nitricoxide synthase and arginase pathways. *Metabolism* 51: 1269-1273.
- Widada, W. 2010. Pengaruh Terapi Bekam terhadap Peningkatan Deformabilitas Eritrosit pada Perokok. Tesis. Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya.
- Widjayanto, E. 2005. Peranan Makrofag pada proliferasi, diferensiasi dan apoptosis pada proses hematopoeisis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. XXI, No.1, April 2005
- Widodo,S dan Khoiriyah, 2012. Efek Terapi Bekam Basah terhadap Kadar Kolesterol Total pada Penderita Hiperkolesterolemia di Klinik Bekam Center Semarang
- Zhao R, Guan DW, Lu B (2005) Immunohistochemical study on expression of iNOS and eNOS during skin incised wound healing in mice.*FaYiXueZaZhi*21: 161-164.

Zhou SS, Li D, Zhou YM, Cao JM (2012) The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 4: 15.

Zouboulis, CC. 2000. Human Skin: An Independent Peripheral Endocrine Organ. *Horm Res* 2000;54:230-242

LAMPIRAN-LAMPIRAN