

**PERAN AKUPUNKTUR PADA SITOKIN PROINFLAMASI TNF- $\alpha$  DAN IL-6,  
NILAI BMI, PROSENTASE FAT MASS (FM) DAN FAT-FREE MASS (FFM) PADA  
PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN KAHEKSI**

**DISERTASI**

Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Doktor



Oleh  
**LAILY YULIATUN**  
117070100111010

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
MINAT BIOMEDIK**

**PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2019**

## D I S E R T A S I

**PERAN AKUPUNKTUR PADA SITOKIN PROINFLAMASI TNF  $\alpha$  DAN IL-6, NILAI BMI, PROSENTASE FAT MASS (FM) DAN FAT-FREE MASS (FFM) PADA PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN KAHEKSA**

Dipertahankan di depan penguji  
Pada Tanggal : 1 Agustus 2019  
Dan dinyatakan memenuhi syarat

Oleh:

LAILY YULIATUN

Komisi Pembimbing,

Dr.dr. Pudji Ranaji, SpHT-KL.(K).  
Promotor

Dr.dr. Sri Poeranto, M.Kes.,SpParK.  
Ko-Promotor 2

Dr.dr. M. Bachtiar Budianto, SpB.(K).Onk.  
Penguji 2

Dr. Ahsan, S.Kp.,M.Kes.  
Ko-Promotor 1

Dr.dr. Masruroh Rahayu, M.Kes.  
Penguji 1

Dian Handayani, SHM.,M.Kes.,PhD  
Penguji 3

Dr.dr. Soeharsono, M.Si  
Penguji Luar

Malang,

Universitas Brawijaya  
Fakultas Kedokteran  
Dekan,



Dr.dr. Wisnu Barlianto, M.Si, Med, Sp.A(K)  
NIP197307262005011008

## PERNYATAAN ORISINALITAS DISERTASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah DISERTASI ini tidak terdapat karya ilmiah yang diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah DISERTASI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia DISERTASI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (DOKTOR) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Malang, 1 Agustus 2019  
Mahasiswa,



Nama : Laily Yuliatur  
NIM : 117070100111010  
PS : Doktor Ilmu Kedokteran  
Fak : Kedokteran UB

JUDUL DISERTASI :

PERAN AKUPUNKTUR PADA SITOKIN PROINFLAMASI TNF- $\alpha$  DAN IL-6, NILAI BMI, PROSENTASE FAT MASS (FM) DAN FAT-FREE MASS (FFM) PAD PASIEN KANKER PAYUDARA DENGAN KAHEKSA

Nama Mahasiswa

: Laily Yuliatun

NIM

: 117070100111010

Program Studi

: DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Minat

: Biomedik

KOMISI PROMOTOR

Promotor

: Dr.dr. Pudji Rahayu, SpTHT-KL(K)

Ko-promotor 1

: Dr. Ahsan, S.Kp., M.Kes

Ko-promotor 2

: Dr.dr. Sri Poeranto, M.Kes., SpParK

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Penguji 1

: Dr. dr. Masruroh Rahayu, M.Kes

Dosen Penguji 2

: Dian Handayani, S.KM., M.Kes., PhD

Dosen Penguji 3

: Dr.dr. Mochamad Bachtiar Budianto, SpB(K). Onk

Dosen Penguji 4

: Dr.drh. Soeharsono, M.Si

Tgl. Ujian Tertutup

: 18 Juli 2019

Tgl. Ujian Terbuka

: 1 Agustus 2019



## KOMUNIKASI DAN PUBLIKASI ILMIAH

Rahmah, A.A., Agoes, A., **Yuliatun, L.** 2015. Peran elektro-akupunktur terhadap perbedaan kadar IL-2 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang diinduksi DMBA. *Majalah Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya*. **2**(4): 207-214.

**Yuliatun, L.**, Amalia, S., Rahmah, A. A., Yaumi, L. A. 2017. Electro-acupuncture therapy increases serum interferon- $\gamma$  levels in rats with 7,12 dimethylbenz( $\alpha$ )anthracene (DMBA)-induced breast tumors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. **18**(5): 1323-1328.

**Yuliatun, L.**, Rahayu, P., Poeranto, S., Ahsan., Handayani, D., Budianto, M.B. 2019. Acupuncture prevent progression of cachexia in breast cancer in outpatients of Dr. saiful anwar general hospital malang east java Indonesia. *Journal of Global Pharmatachnology*. **11**(4): 174-181

*Karya ilmiah ini kupersembahkan kepada  
Ayahnda dan Ibunda tercinta,  
Suami tersayang Samsul Arifin, S.Kom  
Anakku tercinta Bintang Aryasatya Maheswara*

Assalamu 'alaikum warohmatullohi wa barokaatuh

Alhamdulillahirobbil 'alamiin, segala puji syukur kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayahNya, penulis dapat menyelesaikan disertasi yang

**berjudul *Peran Akupunktur pada sitokin Proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6, Nilai BMI, Prosentase Fat Mass (FM) dan Fat-Free Mass (FFM) pada Pasien Kanker Payudara dengan Kaheksia.***

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyelesaian disertasi ini telah melibatkan berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, perorangan maupun lembaga yang telah memberikan kontribusi dalam penyelesaian penyusunan disertasi ini. Untuk itu dalam kesempatan ini izinkan penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Brawijaya Malang atas izin dan kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran di Universitas Brawijaya Malang
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Dr. dr. Wisnu Barianto,. Msi.Med,Sp.A(K) beserta dekan sebelumnya Dr.dr. Sri Andarini, M.Kes atas wejangan, motivasi dan dukungan fasilitas sehingga penulis dapat menyelesaikan Program Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran ini
3. Ketua Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes, Sp.PK. dan Ketua Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran sebelumnya Prof. dr.M. Aris Widodo, MS., Sp.FK., PhD yang memberi kesempatan dan dorongan selama proses pendidikan penulis
4. Ketua Jurusan Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Dr.Ahsan, S.Kp., M.Kes, beserta Ketua jurusan sebelumnya Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes, Sp.PK dan dr. Soebandi, M.Kes yang telah banyak memberi dorongan dan masukan agar penulis dapat menyelesaikan Program Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran ini



5. Direktur Rumah Sakit TK II dr. Soepraoen Malang dan Kepala Instalasi Pendidikan Rumah Sakit dr. Soepraoen Malang yang telah memberikan ijin dan kesempatan penulis untuk melakukan uji validitas kuesioner pada pasien kanker payudara
6. Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang serta Kepala Bidang Pendidikan dan Penelitian, Ketua Tim Komite Etik Penelitian, Kepala Instalasi Rawat Jalan Onkologi, Terpadu, dan Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberikan izin dan kesempatan pada penulis untuk mengambil data pasien untuk kepentingan penelitian.
7. Promotor Dr.dr. Pudji Rahayu, SpTHT-KL(K), dengan kepakaran yang melekat pada beliau, bliau telah banyak meluangkan waktu dan memberikan kontribusi bagi terwujudnya disertasi ini. Dengan kesabaran, perhatian dan keikhlasannya telah memberi dorongan , koreksi dan saran dalam segala aspek penelitian. Beliau telah membuka cakrawala,pandangan, gagasan dan ide-ide pembaharuan terutama bidang keperawatan. Untuk itu sekali lagi penulis menghaturkan penghormatan dan penghargaan yang setinggi-tingginya serta mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya dengan irungan doa “semoga amal baik beliau diterima dan mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Esa”
8. Dr. Ahsan, S.Kp., M.Kes dan Dr. dr. Sri Poeranto, M.Kes., SpParK sebagai Ko-promotor 1 dan 2 yang telah membimbing, memberikan banyak ilmu pengetahuan, saran dan koreksi yang sangat berharga untuk kesempurnaan disertasi ini.
9. Dr.dr. Masruroh Rahayu, M.Kes, Dr.dr. Mochamad bachtiar Budianto, SpB(K).Onk. dan ibu Dian Handayani, S.KM., M.Kes., PhD sebagai dosen penguji 1, penguji 2 dan penguji 3 yang telah memberikan banyak masukan dan saran yang sangat berharga untuk kesempurnaan disertasi ini
10. Dr.drh. Soeharsono, M.Si sebagai dosen penguji luar atas perkenankannya meluangkan waktu, bimbingan dan saran yang sangat berharga sehingga disertasi ini dapat teselesaikan.



11. Dr.Dr.Siswanto, M.Sc, ibu Dian Handayani, S.KM., M.Kes., PhD, dan Dr.drh. Soeharsono, M.Si sebagai dosen Mata Kuliah Penunjang Disertasi (MKPD) yang telah meluangkan waktunya, membimbing dan memerluas wawasan penulis untuk kesempurnaan disertasi ini
12. Sekretaris Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Brawijaya Malang ibu Agustina Endharti, SSi, PhD, yang selalu memberi motivasi dan meluangkan waktu untuk membimbing dalam publikasi disertasi penulis
13. Kepala dan Staf Laboratorium Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya atas izin dan kesempatan yang diberikan, terutama pada bapak Wahyuda Ngatirilady yang telah meluangkan waktu dan sangat membantu dalam pemeriksaan laboratorium sampel penelitian penulis.
14. Ayahanda, Bpk H Maksum Hidayat dan ibunda Hj. Muttingah yang selalu memberikan motivasi yang kuat, yang senantiasa mendoakan penulis sepanjang waktu, dan selalu memberikan pesan-pesan dan wejangan yang sangat berharga bagi penulis. Ayahanda adalah inspirator terbesar dalam hidup penulis. Termasuk tema dalam penelitian ini. Dalam kesempatan ini penulis iringkan dan panjatakan doa untuk ayahanda dan ibunda tercinta "*Robbighfirlii waliwaalidaiya warkhamhumaa kamaa robbayaanii shoghiiroo*" (Ya Allah ya Tuhan kami, ampunilah dosa-dosaku dan dosa kedua orang tuaku dan kasihanilah keduanya/beliau sebagaimana mereka mengasihiku sejak aku kecil).
15. Teristimewa kepada suami tercinta Samsul Arifin S.Kom, Anak penulis yang terkasih Ananda Bintang Aryasatya Maheswara yang telah megajarkan pada penulis arti kesabaran, keikhlasan dan memaafkan. Terimakasih kepada suamiku yang selalu memberikan motivasi dan fasilitas serta dukungan finansial sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini
16. Teman-teman S3, The Amazing team, yang selalu memberi semangat selama menempuh pendidikan Program Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran ini
17. Teman-teman di Jurusan Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang senantiasa mendorong dan mendoakan penulis dalam



menyelesaikan studi S3 serta mengingatkan penulis dengan pertanyaan yang sering diungkapkan, "Kapan selesai kuliahnya? Sudah selesai ya kuliahnya? Dan dengan ucapan "Alhamdulillah" penulis dapat mewujudkan terselesainya tugas akhir disertasi ini.

18. Semua pihak yang langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu terselesainya disertasi ini

Semoga Allah SWT, Tuhan YME membala kebaikan semua pihak, dengan kebaikan yang berlimpah. Aamiin. Penulis berharap semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan, khususnya bidang kedokteran dan keperawatan, para praktisi kesehatan dan masyarakat. Penulis memohon maaf bila selama berinteraksi sering kali terdapat hal yang kurang berkenan.

Wassalamu alaikum warohmatullohi wabarakatuh

Malang, September 2019

Penulis

## RINGKASAN

Laily Yuliatun, NIM. 117070100111010. Program Doktor Ilmu Kedokteran Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, 18 Juli 2019. Peran Akupunktur pada sitokin Proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6, Nilai BMI, Prosentase *Fat Mass* (FM) dan *Fat-Free Mass* (FFM) pada Pasien Kanker Payudara dengan Kaheksia. Komisi Pembimbing Ketua : Pudji Rahayu, Anggota : Ahsan, Sri Poeranto

Kaheksia merupakan kondisi yang umum terjadi pada penderita kanker payudara terutama pada stadium akhir penyakit. Kaheksia ditandai dengan adanya kehilangan berat badan yang progresif yang disertai dengan atropi otot, serta menyebabkan prognosis yang buruk pada penderita dan penurunan efektifitas terapi. Penanganan kaheksia yang tepat dapat meningkatkan efektifitas terapi kanker, mencegah perkembangan penyakit dan metastasis sehingga dapat menurunkan angka kematian akibat kanker payudara. Terapi akupunktur memiliki potensi mencegah terjadinya kaheksia melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  dalam serum dan mempertahankan massa tubuh dan komposisi tubuh penderita.

Terapi Akupunktur merupakan terapi komplementer dan alternatif yang berasal dari negara China dan telah banyak digunakan oleh penderita kanker. Studi sebelumnya memaparkan bahwa akupunktur dapat bekerja sebagai anti inflamasi melalui jalur *hypothalamus-pituitary adrenal (HPA)* axis dan jalur anti-inflamasi kolinergik melalui aktivasi saraf vagus. Pemberian terapi akupunktur pada penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh akupunktur terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum serta nilai BMI dan komposisi tubuh yaitu *fat mass* (FM) dan *fat-free mass* (FFM).

Penelitian dilakukan melalui 2 tahap yaitu tahap penentuan pasien sebagai partisipan dan tahap pemberian terapi akupunktur. Pada tahap ini dimulai dengan penentuan pasien yang telah terdiagnosa kanker payudara yang belum pernah menjalani kemoterapi, maupun radioterapi. Pasien memenuhi syarat sebagai partisipan jika mengalami penurunan berat badan lebih dari 1 kg dalam 6 bulan terakhir dan mengalami anoreksia.

Penelitian pada tahap 2 yaitu pemberian terapi akupunktur pada pasien untuk mengetahui pengaruh akupunktur terhadap perubahan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 serta nilai BMI, FM dan FFM. Tindakan akupunktur merupakan tindakan penusukan jarum akupunktur secara manual pada titik akupunktur diperlukan tubuh partisipan, yang dilakukan oleh seorang akupunktur yang sudah memiliki sertifikat akupunktur. Pada penelitian ini akan dilakukan akupunktur menggunakan jarum baja tahan karat dan steril, *disposable*, Merk Huan Qiu ukuran 0,25 x 25 mm (1 cun) dan 0,13 x 20 mm (0,5 cun) buatan China, sebanyak 8 kali, yang dilakukan setiap 2 hari sekali, dimana satu kali tindakan akupunktur membutuhkan waktu 30 menit. Akupunktur dilakukan pada titik : LI4 (Hegu), ST4 (Dicang), ST36 (Zusanli), Sp6 (Sanyinjiao), Sp10 (Xuehai), P6 (Neiguan), dan GV14 (Dazhui). Ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dari serum darah diukur dengan menggunakan metode ELISA dengan satuan yang diperoleh pg/ml. Pada penelitian ini menggunakan metode akupunktur manual dimaksudkan untuk mendapatkan efek anti inflamasi pada pasien. Pengambilan darah dan pemeriksaan TNF- $\alpha$  dan IL-6 dilakukan sebelum dan setelah selesai 8 kali akupunktur. Pengukuran BMI, prosentase *fat mass* (FM) dan prosentase *fat-free mass* (FFM) tubuh menggunakan Omron Karada Scan HBF-375. Pengukuran nilai BMI dan komposisi tubuh dilakukan sebelum dilakukan tindakan akupunktur dan setelah 8 kali akupunktur.

Hasil penelitian memaparkan bahwa akupunktur dapat menghambat progresi kaheksia kearah yang lebih buruk dengan menghambat peningkatan kadar sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum yang berimbas pada nilai BMI, FM dan FFM yang konstan sebelum dan setelah dilakukan intervensi akupunktur. Kadar TNF- $\alpha$  pada pasien post akupunktur tidak mengalami perubahan disbanding dengan kadar TNF- $\alpha$  pre akupunktur, yaitu rata-rata sebesar

2.14pg/ml. Hal tersebut tidak sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya pada hewan coba, dimana akupunktur dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dalam serum. Namun pada penelitian ini, kadar TNF- $\alpha$  dapat dipertahankan agar tidak terjadi peningkatan yang dapat memperparah kondisi kaheksia pasien.

Sedangkan kadar IL-6 pada penelitian ini mengalami penurunan pasca akupunktur dibanding kondisi pre akupunktur, dengan besar penurunan kadar IL-6 sebesar 0.2pg/ml.

Pada penelitian ini memungkinkan akupunktur manual dapat menghambat progresifitas kanker payudara, sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Yokoe et al (2000), mengemukakan bahwa pada kanker yang progresif, kadar IL-6 secara bertahap mengalami peningkatan sampai terjadi kematian. Kurang kemampuan akupunktur menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada penelitian ini dimungkinkan karena sebagian besar pasien mengalami kanker payudara stadium lanjut dan metastasis. Lima dari tujuh pasien mengalami kanker payudara stadium 3 dan 4, yang disertai adanya penjalaran pada kelenjar limfe, dua pasien mengalami metastase di liver dan satu pasien mengalami metastase di paru.

Berat badan rata-rata pasien pada penelitian ini masih mengalami penurunan sebesar 0.27kg atau 0.57% dari berat badan pre akupunktur. Demikian juga dengan BMI yang masih mengalami penurunan rata-rata sebesar 0.10 kg/m<sup>2</sup>. Namun demikian dapat dikatakan bahwa tindakan akupunktur manual dapat mempertahankan kondisi agar tidak terjadi penurunan berat badan dan BMI yang dapat terus berlanjut jika tidak dilakukan intervensi. Pada penelitian ini terjadi penurunan prosentase FFM hanya sebesar 0.40%. Penurunan prosentase FFM yang kecil, mengindikasikan bahwa akupunktur mampu menghambat progresi *muscle wasting* pada pasien.

Dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini akupunktur manual dapat menurunkan kadar IL-6 dan mempertahankan kadar TNF- $\alpha$  dalam serum, nilai penurunan berat badan, BMI dan FFM yang rendah, yang mengindikasikan bahwa akupunktur mampu menghambat progresi kaheksia pada pasien kanker payudara.

**Laily Yuliatun**, NIM. 117070100111010. Post Graduate Faculty of Medicine Progam Brawijaya University Malang, July 18<sup>th</sup> 2019. The Role of Acupuncture in Proinflammatory Cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6, BMI Values, Fat Mass (FM) and Fat-Free Mass (FFM) in Breast Cancer Patients with Cachexia. Supervisor Chairman: Pudji Rahayu, Members: Ahsan, Sri Poeranto

## SUMMARY

Cachexia is a common condition in patients with breast cancer, especially at the late stage of the disease. Cachexia is characterized by the progressive loss of weight accompanied by muscle atrophy, as well as causing a poor prognosis in patients and decrease the effectiveness of therapy. Cachexia proper handling can increase the effectiveness of cancer therapy, preventing disease progression and metastasis in order to reduce mortality from breast cancer. Acupuncture therapy has the potential to prevent cachexia through a reduction in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in serum and maintaining body mass and body composition of the patient.

Acupuncture is a complementary and alternative therapies that originated from China and has been widely used by cancer patients. Previous studies explained that acupuncture can work as an anti-inflammatory through the hypothalamus-pituitary adrenal (HPA) axis and the cholinergic anti-inflammatory pathway by activation of the vagus nerve. Acupuncture therapy in this study is intended to determine the effect of acupuncture on levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum as well as BMI and body composition that is fat mass (FM) and fat-free mass (FFM).

The study was conducted through two phases: the determination of the patient as participants and rounds of acupuncture therapy. The first phase begins with a determination of patients who have been diagnosed with breast cancer, and have never undergone chemotherapy or radiotherapy. Patients qualify as a participant if the weight loss of more than 1 kg in the last 6 months and experienced anorexia.

Research on phase 2 is the provision of acupuncture therapy on patients to determine the effect of acupuncture in pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 as well as the value of BMI, FM and FFM. The acupuncture in this study is manually inserting the acupuncture needle at the acupuncture point on the body surface of patients, conducted by an acupuncturist who already have a certificate of acupuncture. Stainless steel needles and sterile, disposable, Huan Qiu Brand sizes of 0.25 x 25 mm (1 cun) and 0.13 x 20 mm (0.5 cun) made in China, used in this study. Acupuncture performed for 8 times, every 2 days, where one time acupuncture takes 30 minutes. Acupuncture is performed at points: LI4 (Hegu), ST4 (Dicang), ST36 (Zusanli), Sp6 (Sanyinjiao), Sp10 (Xuehai), P6 (Neiguan), dan GV14 (Dazhui). TNF- $\alpha$  and IL-6 expression from blood serum was measured using the ELISA method in pg/ml. In this study using manual acupuncture methods intended to get anti-inflammatory effects in patients. Blood sampling and examination of TNF- $\alpha$  and IL-6 were performed before and after 8 times acupuncture. Measurement of BMI, Fat Mass (FM) and Fat-Free mass (FFM) using Omron Karada Scan HBF-375. Measurement of the BMI value and body composition were carried out before the acupuncture action and after 8 times the acupuncture. Measurement of BMI and body composition measures were undertaken before and after 8 times acupuncture.

The results of the study explained that acupuncture can inhibit the progression of cachexia towards worse by inhibiting elevated levels of cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 in serum which impact on the value of BMI, FM and FFM were constant before and after the acupuncture intervention. TNF- $\alpha$  levels in post-acupuncture patients unchanged compared to

TNF- $\alpha$  pre-acupuncture levels, which is an average of 2.14 pg/ml. In contrast to the results of previous studies in experimental animals, where acupuncture can reduce TNF- $\alpha$  levels in serum. But in this study, the levels of TNF- $\alpha$  can be maintained in order to avoid an increase that can worsen the patient's cachexia condition.

While IL-6 levels in this study had decreased post acupuncture compared to pre acupuncture conditions, with decline in IL-6 levels of 0.2 pg/ml. In this study explained that manual acupuncture can inhibit the progression of breast cancer, according to the results of previous studies by Yokoe et al (2000), suggesting that in progressive cancers, IL-6 levels gradually increase until death. Less ability of acupuncture to reduce levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in this research possible because most of the patients had advanced breast cancer and metastasis. Five of the seven patients had stage 3 and 4 breast cancer, which accompanied by spreading of the lymph nodes, two patients had metastases in the liver and one patient had metastases in the lungs.

The average body weight of patients in this study still decreased by 0.27kg or 0.57% of pre-acupuncture body weight. However, in this study manual acupuncture procedure can maintain the condition in order to avoid weight loss and decline of BMI if no intervention. In this study a decrease in the percentage of FFM was only 0.40%. A small decrease in the percentage of FFM indicates that acupuncture can inhibit the progression of muscle wasting in patients.

It can be concluded that manual acupuncture can reduce IL-6 levels and maintain serum levels of TNF- $\alpha$ , body weight values, BMI and FFM, which indicates that acupuncture can inhibit the progression of cahexia in breast cancer patients.

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul .....</b>	<b>.....</b>	<b>i</b>
<b>Lembar Pengesahan .....</b>	<b>.....</b>	<b>ii</b>
<b>Pernyataan Orisinalitas Disertasi .....</b>	<b>.....</b>	<b>iii</b>
<b>Halaman Identitas Tim Penguji Disertasi .....</b>	<b>.....</b>	<b>iv</b>
<b>Halaman Komunikasi dan Publikasi Ilmiah .....</b>	<b>.....</b>	<b>v</b>
<b>Halaman Peruntukan .....</b>	<b>.....</b>	<b>vi</b>
<b>Kata Pengantar .....</b>	<b>.....</b>	<b>vii</b>
<b>Ringkasan .....</b>	<b>.....</b>	<b>x</b>
<b>Daftar Isi .....</b>	<b>.....</b>	<b>xv</b>
<b>Daftar Gambar .....</b>	<b>.....</b>	<b>xviii</b>
<b>Daftar Tabel .....</b>	<b>.....</b>	<b>x</b>
<b>Daftar Singkatan .....</b>	<b>.....</b>	<b>xi</b>
	<b>xiv</b>	

<b>1.</b>	<b>PENDAHULUAN</b>	1
1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	4
1.2.1	Rumusan Sub Masalah	4
1.3	Tujuan	5
1.3.1	Tujuan Umum	5
1.3.2	Tujuan Khusus	5
1.4	Manfaat Penelitian	5
1.4.1	Manfaat Teoritis	5
1.4.2	Manfaat Praktis	5
1.5	Kebaruan Penelitian	6
<b>2.</b>	<b>TINJAUAN PUSTAKA</b>	7
2.1	Kanker Payudara	7
2.1.1	Faktor Resiko Kanker Payudara	7
2.1.2	Patogenesis Kanker Payudara	7
2.1.3	Pengaruh Estrogen pada Kanker Payudara	10
2.1.4	Subtipe Kanker Payudara	13
2.1.5	Stadium Kanker Payudara	16
2.2	Kaheksia	19
2.2.1	Mekanisme Molekuler Kaheksia	19
2.2.2	Peran TNF- $\alpha$ pada Kaheksia	23
2.2.3	Peran IL-6 pada Kaheksia	28
2.3	Body Mass Index (BMI)	34
2.4	Kompoosisi Tubuh	37
2.5	Teori Akupunktur	40
2.5.1	Teori Jaringan Ikat ( <i>Connective Tissue Theory</i> )	40
2.5.2	Teori Mekanotransduksi Lokal	41
2.5.3	Teori Neurohumoral	42
2.5.4	Teori Gate Control	43
2.5.5	Teori Inhibisi Post-Synaptik	44
2.5.6	Teori Sistem Saraf Otonom	45
2.5.7	Teori Singularitas Morfogenik	45

2.6	Akupunktur .....	46
2.6.1	Titik Akupunktur .....	46
2.6.2	Mekanisme Kerja Akupunktur .....	47
2.6.3	Akupunktur sebagai Antiinflamasi .....	49
2.7	Akupunktur pada Penderita Kanker Payudara .....	55
2.7.1	Metode Akupunktur .....	55
2.7.2	Pemilihan Titik Akupunktur .....	57
<b>3.</b>	<b>KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS</b>	
	<b>PENELITIAN</b> .....	61
3.1	Kerangka Teori .....	61
3.2	Kerangka Konseptual .....	66
3.3	Hipotesis Penelitian .....	67
<b>4.</b>	<b>METODE PENELITIAN</b> .....	69
4.1	Desain Penelitian .....	69
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	69
4.3	Populasi dan Sampel (Subyek) Penelitian .....	69
4.4	Variabel dan Definisi Operasional .....	72
4.5	Prosedur Penelitian .....	74
4.6	Alur Penelitian .....	81
4.7	Analisa Data .....	83
4.8	Etika Penelitian .....	84
<b>5.</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	85
5.1	Data Demografi Pasien .....	85
5.2	Pengaruh akupunktur pada Kadar TNF- $\alpha$ dalam Serum .....	86
5.3	Pengaruh Akupunktur pada Kadar IL-6 dalam Serum .....	86
5.4	Pengaruh akupunktur pada Berat Badan .....	87
5.5	Pengaruh Akupunktur pada BMI .....	88
5.6	Pengaruh Akupunktur pada <i>Fat-Free Mass (FFM)</i> .....	88
5.7	Pengaruh Akupunktur pada <i>Fat Mass (FM)</i> .....	89
<b>6.</b>	<b>PEMBAHASAN</b> .....	90
6.1	Akupunktur sebagai Anti-Inflamasi .....	90
6.2	Pengaruh akupunktur pada Kadar TNF- $\alpha$ dalam Serum .....	93



6.3	Pengaruh Akupunktur pada Kadar IL-6 dalam Serum .....	94
6.4	Pengaruh Akupunktur pada BMI .....	95
6.5	Pengaruh Akupunktur pada Komposisi Tubuh (FFM dan FM) .....	97
<b>7</b>	<b>KESIMPULAN .....</b>	<b>103</b>
7.1	Kesimpulan .....	103
7.2	Saran .....	103
7.3	Keterbatasan Penelitian .....	104
<b>8</b>	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>119</b>

**DAFTAR GAMBAR****Hal**

Gambar. 2.1	Perkembangan Kanker Payudara (Rivenbark <i>et al.</i> , 2013)	8
Gambar. 2.2	Jalur Kaheksia (Miyamoto <i>et al.</i> , 2016) .....	22
Gambar. 2.3	PeranTNF $\alpha$ pada Kaheksia (Patel and Patel, 2017) .....	25
Gambar. 2.4	PeranTNF $\alpha$ pada Metabolisme Karbohidrat (Tisdale, 2000).....	27
Gambar. 2.5	Peran IL-6 pada Kaheksia (White, 2017) .....	33
Gambar. 2.6	Hubungan antara nilai BMI dan perkembangan kaheksia (Fearon <i>et al.</i> ,2011).....	36
Gambar. 2.7	Nilai Rata-rata Kompartemen Komposisi Tubuh Manusia (Kyle <i>et al.</i> , 2004) .....	39
Gambar. 2.8	Skema Interaksi antara Sel Saraf, Sel Inflamasi dan Akupunktur (Zijlstra <i>et al.</i> , 2003) .....	52
Gambar. 2.9	Skema Peran Sitokin pada HPA axis (Malek <i>et al.</i> , 2015)..	53
Gambar 2.10	Aktifitas Eferen Saraf Vagus (Kavoussi and Ross, 2007)...	55
Gambar 4.1	Letak Titik LI4 (Hegu) (Noll <i>et al.</i> , 2017).....	75
Gambar 4.2	Letak Titik ST4 (Dicang) (Choi <i>et al.</i> , 2017) .....	75
Gambar 4.3	Letak Titik St36 (Suzanli) (Nam <i>et al.</i> , 2011) .....	76
Gambar 4.4	Letak Titik SP6 (Sanyinjiao) (Han <i>et al.</i> , 2017) .....	76
Gambar 4.5	Letak Titik SP 10 (Xuehai) ((Han <i>et al.</i> , 2017) .....	77
Gambar 4.6	Letak Titik P6 (Neiguan) (Noll <i>et al.</i> , 2017) .....	77
Gambar 4.7	Letak Titik GV 14 (Dazhui) (Han <i>et al.</i> , 2017) .....	78
Gambar 5.1	Kadar TNF- $\alpha$ pre dan post akupunktur pada pasien pre-kaheksia dan kaheksia .....	86
Gambar 5.2	Kadar IL-6 pre dan post akupunktur pada pasien pre-kaheksia dan kaheksia .....	86



Gambar 5.3

Berat badan pasien 6 bulan sebelum intervensi, pre dan post akupunktur pada pasien pre-kaheksia dan kaheksia..

87

Gambar 5.4

*Body Mass Index (BMI)* pasien 6 bulan sebelum intervensi, pre dan post akupunktur pada pasien pre-kaheksia dan kaheksia .....

88

Gambar 5.5

Prosentase *Fat-Free Mass (FFM)* pre dan post akupunktur pada pasien pre-kaheksia dan kaheksia .....

88

Gambar 5.6

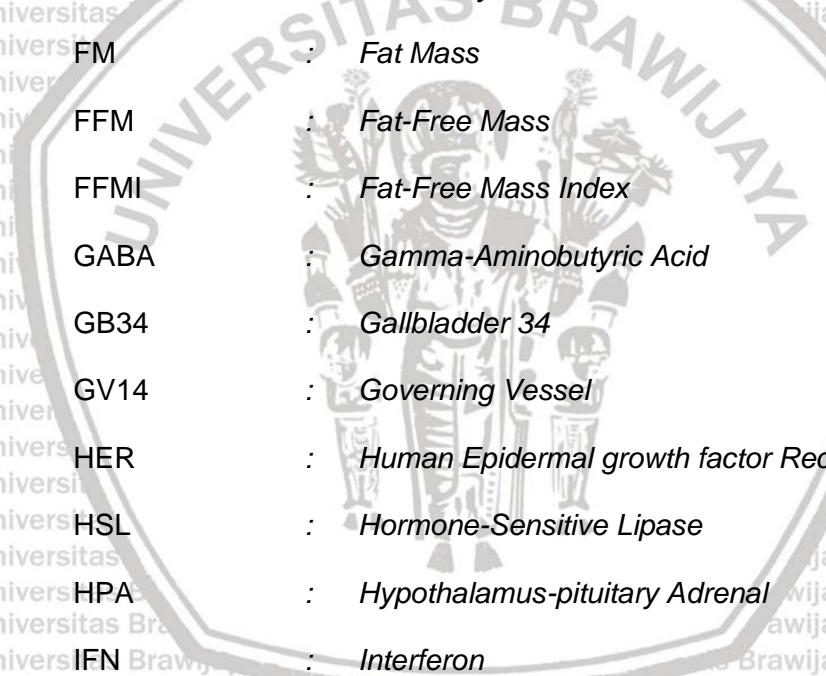
Prosentase *Fat Mass (FM)* pre dan post akupunktur pada pasien pre-kaheksia dan kaheksia .....

89

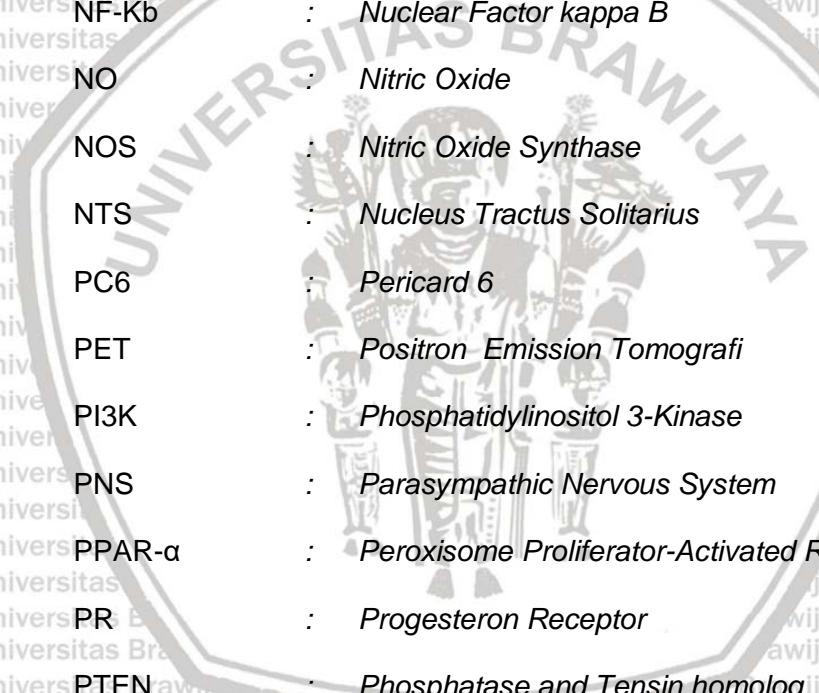
**DAFTAR TABEL****Hal**

Tabel. 2.1	TNM Classification for Breast Cancer (2016) .....	16
Tabel. 2.2	Stadium Kanker Payudara berdasar TNM clasification (2016).....	18
Tabel. 2.3	Klasifikasi BMI (World Health Organization <i>et al.</i> , 2002)	37
Tabel. 2.4	Hubungan antara Penurunan Berat Badan dan Kehilangan Protein Total (Thibaul, Genton, and Pichard, 2012) .....	39
Tabel. 5.1	Data Karakteristik Pasien.....	85

<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	
a7nAChR	: <i>a7 acetylcholine receptor</i>
Ach	: <i>Acetylcholin</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AMPK	: <i>AMP-activated protein kinase</i>
APR	: <i>Acute Phase Response</i>
ATM	: <i>Ataxia-Telangiectasia Mutated</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BAT	: <i>Brown Adipose Tissue</i>
BIA	: <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BRCA	: <i>Breast Cancer Gene</i>
CACS	: <i>Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome</i>
CAM	: <i>Complementer and Alternative Medicine</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
CGRP	: <i>Calcitonin Gene-Related Peptide.</i>
CRH	: <i>Corticotropin-Releasing Hormon</i>
CRP	: <i>C reactive protein</i>
CSC	: <i>Cancer Stem Cells</i>
CWL	: <i>Critical Weight Loss</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
DMV	: <i>Dorsal Motor nucleus of Vagus nerve</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>



<b>EA</b>	: <i>Electroacupuncture</i>
<b>EGF</b>	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
<b>EGFR</b>	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
<b>EMT</b>	: <i>Epithelial-to-Mesenchymal Transition</i>
<b>ER</b>	: <i>Estrogen Receptor</i>
<b>ERK</b>	: <i>Extracellular signal-regulated protein kinase</i>
<b>FAACT</b>	: <i>Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy</i>
<b>FFA</b>	: <i>Free Fatty Acid</i>
<b>FM</b>	: <i>Fat Mass</i>
<b>FFM</b>	: <i>Fat-Free Mass</i>
<b>FFMI</b>	: <i>Fat-Free Mass Index</i>
<b>GABA</b>	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
<b>GB34</b>	: <i>Gallbladder 34</i>
<b>GV14</b>	: <i>Governing Vessel</i>
<b>HER</b>	: <i>Human Epidermal growth factor Receptor</i>
<b>HSL</b>	: <i>Hormone-Sensitive Lipase</i>
<b>HPA</b>	: <i>Hypothalamus-pituitary Adrenal</i>
<b>IFN</b>	: <i>Interferon</i>
<b>IGF-1</b>	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
<b>IHC</b>	: <i>Immunihistochemistry</i>
<b>iNOS</b>	: <i>Inducible Nitric Oxide</i>
<b>IL-6</b>	: <i>Interleukin 6</i>
<b>IRS</b>	: <i>Insulin Receptor Substrat</i>
<b>JNK</b>	: <i>Jun N-terminal Kinase</i>



LI4	: <i>Large Intestine 4</i>
LMF	: <i>Lipid Mobilising Factor</i>
LPL	: <i>Lipoprotein Lipase</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSC	: <i>Mesenchimal Stem Cells</i>
NAU	: <i>Neural Acupuncture Points</i>
NF-Kb	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
NTS	: <i>Nucleus Tractus Solitarius</i>
PC6	: <i>Pericard 6</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomografi</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PNS	: <i>Parasympathic Nervous System</i>
PPAR- $\alpha$	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha</i>
PR	: <i>Progesteron Receptor</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin homolog</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
ST	: <i>Stomach</i>
SP	: <i>Substansi P</i>
SP6	: <i>Spleen 6</i>
TCM	: <i>Traditional Chinese Medicine</i>
TENS	: <i>Transcutaneus Electrical Nerve Stimulation</i>



TGF-*b*

: *Transforming Growth Factor b*

TNBC

: *Triple Negative Breast Cancer*

TNF- $\alpha$

: *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*

TNFR1

: *TNF- $\alpha$  receptor type 1*

TNM

: *Tumor size, Node, Metastase*

UCP1

: *Uncoupling protein 1*

UPP

: *Ubiquitin Proteasome Pathway*

UPS

: *Ubiquitin-Proteasome System*

VIP

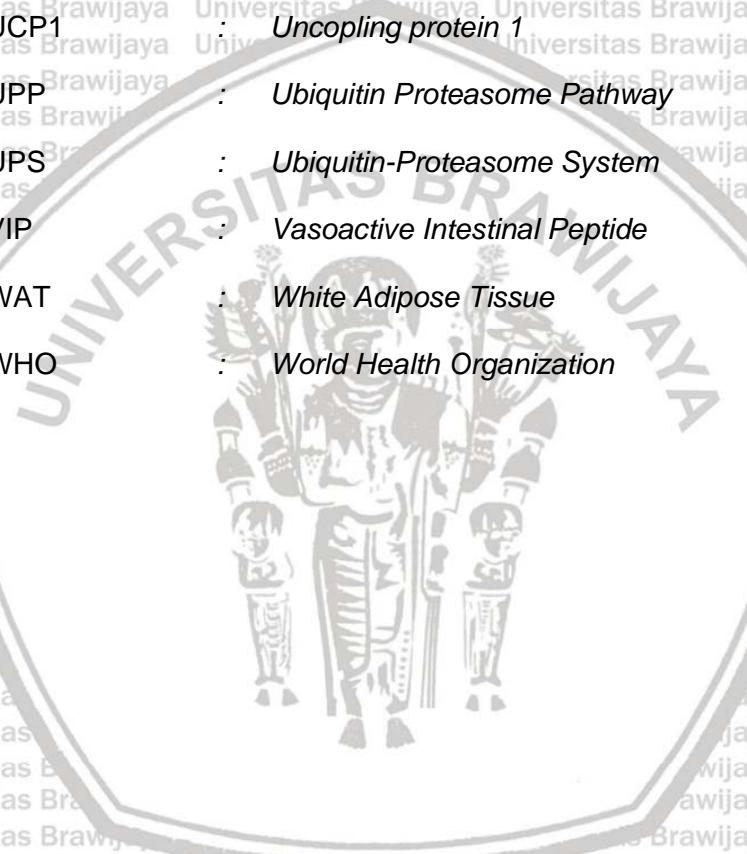
: *Vasoactive Intestinal Peptide*

WAT

: *White Adipose Tissue*

WHO

: *World Health Organization*





# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita diseluruh dunia (Ghoncheh *et al.*, 2016). Insiden kanker payudara lebih banyak ditemukan di negara-negara barat dibandingkan di Afrika maupun Asia (Yip, 2009). Namun, angka kematian akibat kanker payudara di Asia lebih tinggi dibanding negara barat, dimana usia rata-rata saat terdiagnosa kanker terjadi pada usia lebih muda serta dengan stadium lanjut (Fan *et al.*, 2015).

Kehilangan berat badan merupakan kondisi yang sangat umum terjadi pada penderita kanker payudara terutama pada stadium akhir penyakit (Tuca *et al.*, 2013). Kehilangan berat badan yang progresif yang disertai dengan atropi otot dan hilangnya lemak tubuh disebut juga dengan kaheksia (Tisdale, 2009). Perkembangan penyakit dan tingkat keparahan kaheksia dapat dibedakan menjadi prekaheksia, kaheksia dan kaheksia refraktori (Aapro *et al.*, 2014). Anoreksia, inflamasi, resistensi insulin dan peningkatan pemecahan protein otot berkaitan dengan kaheksia (Argilés *et al.*, 2011). Kaheksia pada kanker, memperburuk prognosis penyakit dan menyebabkan penurunan efektifitas terapi (Barton, 2017). Dengan demikian penanganan yang tepat pada kaheksia sangat penting dilakukan untuk mempertahankan atau meningkatkan efektifitas terapi pada kanker (Aapro *et al.*, 2014). Identifikasi dan intervensi dini yang tepat sejak terjadinya pre-kaheksia dapat meningkatkan efektifitas terapi (Barton, 2017).

Kaheksia merupakan penyebab kematian langsung lebih dari 20% dari semua pasien onkologi. Prevalensi kaheksia pada kanker payudara berkisar 32-48% (Tuca *et al.*, 2013). Hilangnya otot skeletal dan lemak tubuh pada kaheksia berkaitan erat dengan proses inflamasi dan gangguan metabolisme pada

penderita. Sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  berkaitan dengan inflamasi sistemik yang menyebabkan gangguan metabolisme tersebut. Ketidakseimbangan protein dan energi, akibat dari penurunan intake makanan dan metabolisme abnormal, berakibat pada penurunan massa otot, kekuatan dan gangguan fungsional (Tsoli & Robertson, 2013).

Berbagai managemen pengelolaan kaheksia termasuk peningkatan status nutrisi pasien, belum memperlihatkan hasil yang memuaskan (Fox *et al.*, 2009). Sampai saat ini kaheksia merupakan prediktor utama kematian pada pasien kanker (Consul *et al.*, 2016). Selain terapi standar, penggunaan terapi komplementer dan alternatif (*complementer and alternative medicine*; CAM) mengalami peningkatan pada pasien kanker (Adams and Jewell, 2007). Terapi komplementer didefinisikan sebagai kelompok dari berbagai pengobatan dan sistem perawatan kesehatan, pelayanan dan produk yang bukan bagian dari pengobatan konvensional. Terapi komplementer digunakan bersamaan dengan pengobatan konvensional, sedangkan terapi alternatif digunakan untuk mengganti pengobatan konvensional (Verhoef *et al.*, 2005). Meskipun terapi komplementer dan alternatif bukan bagian dari terapi standar pada kanker, namun WHO mencatat 80% penderita kanker menggunakan terapi komplementer dan alternatif dengan berbagai alasan (Liao *et al.*, 2013).

Akupunktur merupakan salah satu terapi komplementer yang sering digunakan pada penderita kanker. Penelitian sebelumnya memaparkan bahwa akupunktur dapat bekerja sebagai anti inflamasi melalui jalur *hypothalamus-pituitary adrenal* (HPA) axis dan jalur anti-inflamasi kolinergik melalui aktivasi saraf vagus (Kavoussi & Ross, 2007; Panagiotis *et al.*, 2017). Selain itu tindakan akupunktur memiliki dua efek tergantung teknik yang digunakan. Akupunktur yang dilakukan secara manual maupun akupunktur dengan stimulasi listrik (elektro-

akupunktur) dengan frekuensi rendah (5-10 Hz), berefek antiinflamasi (Zijlstra *et al.*, 2003; Lim *et al.*, 2016). Evaluasi klinis pasien kaheksia dapat dipantau melalui pengukuran *body mass index* (BMI) dan komposisi tubuh seperti *fat mass* (FM) dan *fat-free mass* (FFM). Studi sebelumnya yang dilakukan pada pasien dengan *non-small-cell lung cancer* (NSCLC) mengemukakan bahwa penurunan berat badan saja dapat digunakan sebagai skrining untuk mendeteksi adanya resiko penurunan fungsi fisik dan kualitas hidup. Peningkatan mortalitas terjadi pada pasien dengan kehilangan berat badan lebih dari 5% (Bruggeman *et al.*, 2016) dan BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> (Beason *et al.*, 2013). Sedangkan penurunan prosentase FFM yang terlalu cepat berhubungan dengan penurunan kelangsungan hidup, kondisi klinis dan kualitas hidup yang buruk, serta peningkatan toksisitas akibat terapi kanker (Thibault *et al.*, 2012). Pengukuran komposisi tubuh dengan menggunakan metode *bioimpedance* (BIA) merupakan cara yang mudah, tidak invasif dan dapat dilakukan secara berulang baik di Rumah Sakit maupun di masyarakat (Kyle *et al.*, 2004).

Selain kondisi klinis, keberhasilan suatu terapi pada kanker dapat diketahui antara lain melalui pengukuran biomarker yang sesuai. Biomarker adalah substansi yang terdapat dalam darah, urin, jaringan tubuh dari pasien kanker. Biomarker tersebut dihasilkan oleh tumor atau respon tubuh terhadap kanker yang dapat menggambarkan kondisi medis secara objektif serta dapat diukur secara akurat dan berulang (Strimbu & Tavel, 2010). Penderita kaheksia mengalami peningkatan kadar sitokin pro inflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  di dalam serumnya dibanding pada kelompok kontrol yang sehat (Pfizenmaier *et al.*, 2003). Pada penderita kanker payudara, kadar IL-6, dan TNF- $\alpha$  penting diketahui untuk mengevaluasi keberhasilan terapi akupunktur pada penderita kaheksia. Sitokin pro inflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  berperan penting pada sindrom *wasting* yang

menyebabkan penurunan berat badan dan hilangnya komposisi massa tubuh penderita (Banin *et al.*, 2014). Penelitian lain mengemukakan bahwa IL-6 mengalami peningkatan secara bertahap pada awal kaheksia dan meningkat tajam pada tahap akhir penyakit dan menjelang kematian (Iwase *et al.*, 2004). Penanganan kaheksia yang tepat dapat meningkatkan efektifitas terapi kanker, mencegah perkembangan penyakit dan metastasis sehingga dapat penurunan angka kematian akibat kanker payudara. Terapi akupunktur memiliki potensi mencegah terjadinya kaheksia melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  dalam serum dan mempertahankan massa tubuh dan komposisi tubuh penderita. Untuk itu penting diketahui adanya pengaruh akupunktur pada sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$ , nilai BMI, prosentase FM dan FFM penderita kanker payudara dengan kaheksia.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah akupunktur dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum serta nilai BMI, prosentase FM dan FFM pada penderita kanker payudara dengan kaheksia?

### 1.2.1. Rumusan sub masalah

- 1). Bagaimanakah pengaruh terapi akupunktur terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia?
- 2). Bagaimanakah pengaruh terapi akupunktur terhadap kadar IL-6 pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia?
- 3). Bagaimanakah pengaruh terapi akupunktur terhadap nilai BMI penderita Kanker payudara dengan kaheksia?
- 4). Bagaimanakah pengaruh terapi akupunktur terhadap prosentase FM dan FFM penderita kanker payudara dengan kaheksia?

- 1.3. Tujuan**
- 1.3.1. Tujuan Umum**
- Membuktikan pemberian terapi akupunktur berpengaruh pada penurunan kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum serta perbaikan BMI dan komposisi tubuh pada penderita kanker payudara dengan kaheksia.
- 1.3.2. Tujuan Khusus**
- 1). Menguji pengaruh akupunktur terhadap kadar TNF- $\alpha$  pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia.
  - 2). Menguji pengaruh akupunktur terhadap kadar IL-6 pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia.
  - 3). Menguji pengaruh akupunktur terhadap nilai BMI penderita kanker payudara dengan kaheksia.
  - 4). Menguji pengaruh akupunktur terhadap prosentase FM dan FFM penderita kanker payudara dengan kaheksia.
- 1.4. Manfaat Penelitian**
- 1.4.1. Manfaat Teoritis**
- 1) Menambah khasanah pengetahuan mengenai manfaat akupunktur sebagai terapi komplementer pada penderita kanker payudara dengan kaheksia.
  - 2) Menjadi landasan bagi penelitian dalam bidang pengembangan terapi komplementer pada kanker payudara.
- 1.4.2. Manfaat Praktis**
- Pengaruh akupunktur yang akan dibuktikan dalam penelitian ini diharapkan dapat menjadi pilihan terapi komplementer yang aman, efektif dan murah sebagai upaya penanganan kaheksia akibat kanker payudara dan meningkatkan kualitas hidup penderita.

### 1.5. Kebaruan Penelitian

Kaheksia merupakan kondisi yang sering terjadi pada penderita kanker payudara terutama pada stadium akhir penyakit. Kaheksia merupakan penyebab kematian langsung lebih dari 20% dari semua pasien onkologi dan prevalensinya pada kanker payudara mencapai 32-48%. Penanganan kaheksia yang tepat dapat meningkatkan efektifitas terapi, mencegah perkembangan dan metastase penyakit sehingga dapat menurunkan angka kematian. Namun demikian, sampai saat ini berbagai managemen pengelolaan kaheksia termasuk peningkatan status nutrisi pasien belum memperlihatkan hasil yang maksimal. Pada penelitian ini memaparkan peran akupunktur pada sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ , IL-6, nilai BMI, prosentase *Fat Mass* (FM) dan *Fat Free Mass* (FFM) pada pasien kanker payudara dengan kaheksia. Hal tersebut didasari adanya peningkatan penggunaan terapi akupunktur oleh penderita kanker payudara, walaupun terapi akupunktur bukanlah terapi standar pada kanker. Penelitian akupunktur sebelumnya lebih banyak mengungkapkan pengaruhnya pada kondisi nyeri dan kondisi klinis lainnya. Sedangkan penelitian baru-baru ini mengungkapkan bahwa akupunktur dapat bekerja sebagai anti inflamasi melalui jalur HPA axis dan jalur anti-inflamasi kolinergik.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kanker Payudara

##### 2.1.1 Faktor Resiko Kanker Payudara

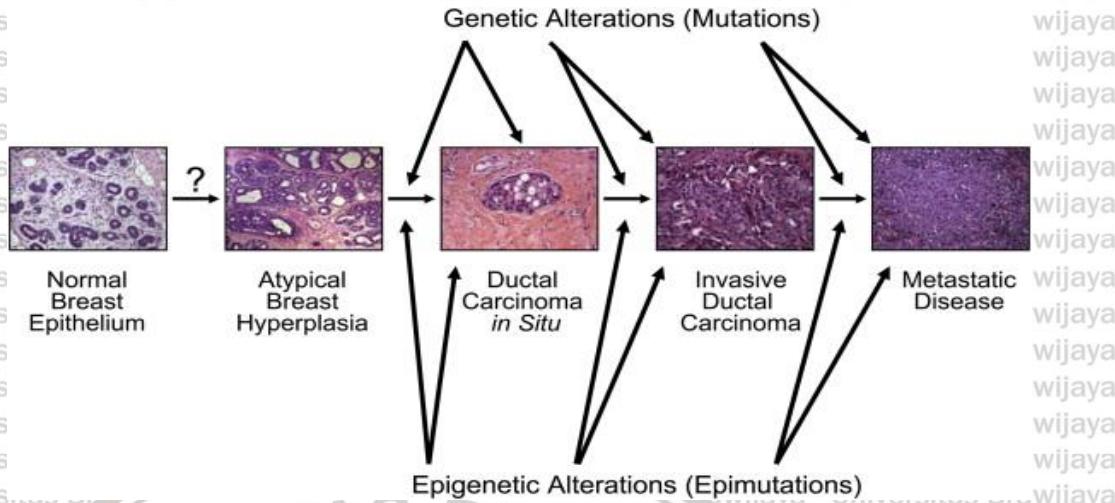
Beberapa faktor penyebab terjadinya kanker payudara antara lain usia, genetik, riwayat keluarga, diet, alkohol, diabetes, gaya hidup, aktifitas fisik serta faktor endokrin baik endogen maupun eksogen. Faktor lain yang diduga sebagai penyebab kanker payudara adalah densitas jaringan payudara dan adanya riwayat neoplasma jinak sebelumnya (Aiello *et al.*, 2005). Kanker payudara sangat jarang ditemukan pada wanita usia kurang dari 20 tahun, namun angka kejadian kanker payudara meningkat secara bertahap seiring dengan pertambahan usia, sampai pada usia 90 tahun. Hal tersebut dimungkinkan karena hormon reproduksi yang dihasilkan oleh ovarium dan kelenjar adrenal berperan pada kejadian kanker payudara. Selain itu usia *menarche* dan *menopause* juga berkontribusi pada durasi paparan karsinogenik dari hormon seks. *Menarche* dini dan *menopause* tertunda meningkatkan paparan estrogen selama bertahun-tahun, yang disertai adanya faktor genetik dan lingkungan meningkatkan peluang menjadi kanker payudara (Aguas *et al.*, 2005).

Kanker payudara juga sering terjadi pada wanita dengan riwayat keluarga dengan kanker payudara dibanding populasi secara umum. Wanita yang memiliki satu atau lebih kerabat tingkat pertama yang mengalami kanker payudara, memiliki resiko kanker payudara lebih tinggi dari pada wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan kanker payudara (Dumitrescu & Cotarla, 2005).

##### 2.1.2 Patogenesis Kanker Payudara

Perkembangan kanker payudara pada umumnya melalui beberapa tahap dari hiperplasia duktus atipikal menuju *Ductal carcinoma in situ* (DCIS), yang

kemudian diikuti dengan evolusi lesi preinvasif menjadi kanker payudara invasif (Rivenbark *et al.*, 2013).



**Gambar 2.1 Perkembangan sel kanker payudara**

Kanker payudara berkembang dari sel epitel payudara normal yang mengalami hiperplasia atipikal yang akhirnya menjadi displasia, DCIS, dan kanker payudara invasif. Beberapa perubahan molekuler terjadi selama proses tersebut yang melibatkan perubahan genetik dan epigenetik (Rivenbark *et al.*, 2013).

Lima sampai 10% dari semua kanker payudara timbul akibat mutasi gen seperti BRCA1, BRCA2, p53 dan PTEN. Polimorfisme yang terjadi pada gen yang

terkait bersamaan dengan faktor eksogen seperti diet, alkohol dan polusi serta faktor endogen seperti paparan estrogen dan progesteron, berperan penting dalam perkembangan kanker payudara. Hal tersebut menyebabkan sebagian besar kanker payudara sporadis yang dapat terjadi pada 90-95% dari semua

kanker payudara. Kanker payudara yang bersifat familial biasanya terjadi pada usia yang lebih muda, sering kali bilateral dan memiliki prognosis yang lebih buruk.

Sedangkan pada kanker payudara sporadis sebagian besar unilateral, terjadi pada wanita yang lebih tua dan memiliki prognosis yang lebih baik (Dumitrescu & Cotarla, 2005).

Gen BRCA1 dan BRCA2 diekspresikan dalam sel epitel payudara dan jaringan ovarium. Gen tersebut berperan mengatur perbaikan beberapa tipe

kerusakan DNA. Jika kerusakan DNA terlalu besar dan tidak dapat diperbaiki maka sel fagosit akan menghancurkannya. Gen BRCA1 dan BRCA2 adalah gen tumor suppressor yang berperan penting dalam perbaikan rekombinasi homolog pada kerusakan *double strand*. Jika mutasi atau kerusakan terjadi pada BRCA1 atau BRCA2, kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki dan hal tersebut meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara. Meskipun BRCA1/2 bukanlah onkogen, tetapi mutasi BRCA merupakan kondisi yang tidak normal yang dapat menyebabkan terjadinya kanker payudara. Deviasi *rearrangement* kromosom mungkin akibat dari error pada mekanisme respon adanya kerusakan DNA. Hal tersebut menyebabkan instabilitas genomik, dan jika terjadi deviasi *rearrangement* yang besar, memungkinkan tidak dapat dilakukan perbaikan sehingga ekspresinya memungkinkan berkembang menjadi kanker payudara (Ewald *et al.*, 2009).

Mutasi BRCA1 dan BRCA2 dapat diwariskan pada generasi berikutnya, sehingga dikenal dengan mutasi konstitusional. Pada mutasi mungkin terjadi delesi parsial atau komplet, insersi yang besar, duplikasi, *splicing*, *frameshifts*, *missens* dan mutasi *nonsense*. Insersi dan delesi dapat terjadi pada posisi yang sama dalam urutan dan menginduksi pertukaran gen, yang pada akhirnya menyebabkan abnormalitas struktur gen dan fungsinya (Dillenburg *et al.*, 2012).

Paparan karsinogen seperti radiasi maupun agen karsinogen tertentu dapat menyebabkan kerusakan *double strand* pada DNA. Kerusakan genetik pada DNA maupun adanya *downregulasi* pada mekanisme repair DNA menginduksi ketidakstabilan genomik dan dapat menyebabkan karsinogenesis. Molekul utama yang dikenali DNA yang rusak adalah *ataxia-telangiectasia mutated* (ATM), yang merupakan *checkpoint* kinase yang memfosforilase beberapa protein yang merespon adanya kerusakan DNA, termasuk p53 dan BRCA1 (Gemma & Strasser, 2011).

Gen p53 berperan penting mencegah perkembangan kanker. Pada umumnya gen p53 bermutasi pada jaringan kanker sehingga tidak dapat melindungi integritas genetik dalam sel. Dalam kondisi fisiologis, gen p53 aktif saat terjadi kerusakan DNA. Kegagalan dari respon DNA yang mengalami kerusakan menyebabkan apoptosis yang dimediasi oleh gen p53. Beberapa mekanisme yang mengatur aktifitas p53 adalah p21WAF-1 yang berperan penting pada jalur p53 dependen maupun independen. P21WAF-1 mencegah progresi siklus sel melalui interaksi dengan kompleks *cyclin-dependent kinase* (CDK). Gen p53 berperan penting dalam stabilisasi genom dengan menggunakan *checkpoints* siklus sel, perbaikan DNA dan apoptosis (Martinez-Rivera & Siddik, 2012).

Gen BRCA1 tidak hanya berperan pada saat terjadi kerusakan DNA, namun proteinnya juga berinteraksi dengan reseptor estrogen dan reseptor androgen. Protein yang disandi oleh gen tersebut menghambat aktifitas reseptor  $\alpha$  estrogen dan merangsang reseptor androgen. Dengan demikian mutasi BRCA1 berhubungan dengan kanker yang responsif terhadap hormon. Dengan kata lain, mutasi BRCA1 akan meningkat melalui faktor hormonal (Çelik et al., 2015)

### 2.1.3 Pengaruh Estrogen pada Kanker Payudara

Estrogen dan progesteron merupakan molekul sinyaling intraseluler yang dapat mengaktifkan reseptor nuklea. Estrogen dan progesteron diproduksi oleh ovarium dan kelenjar adrenal merupakan hormon steroid yang dapat masuk melalui membran sel, dan berikatan dengan reseptornya di nuklea. Hormon estrogen, progesteron dan androgen mengontrol karsinogenesis pada tahap inisiasi melalui reseptor hormon tertentu (Dumitrescu, 2012). Terdapat dua jenis reseptor estrogen, yaitu reseptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) dan reseptor- $\beta$  (ER $\beta$ ). Reseptor- $\alpha$  estrogen berperan pada proliferasi sedangkan ER $\beta$  berperan mengontrol apoptosis. Peningkatan ER $\beta$  berhubungan dengan penurunan resiko kanker

payudara. Reseptor- $\beta$  estrogen berperan mencegah proliferasi seluler melalui aksinya yang berlawanan dengan ER $\alpha$  (Murphy & Leygue, 2012).

Saat estrogen masuk kedalam sel, estrogen akan berikatan dengan ER, kemudian kompleks estrogen-ER bermigrasi menuju nukleus dan menyebabkan produksi protein hasil transkripsi yang menimbulkan perubahan dalam sel. Oleh karena adanya sifat proliferatif dari estrogen, stimulasi seluler dapat menyebabkan efek negatif pada pasien yang memiliki ekspresi reseptor intraseluler dalam jumlah yang besar (Yager & Davidson, 2006).

Paparan estrogen dalam waktu lama menyebabkan pertumbuhan kanker payudara pada wanita. Estrogen dapat menyebabkan kanker payudara melalui ikatan estradiol (E2) dengan ER $\alpha$ . Estradiol yang berikatan dengan ER $\alpha$ , merangsang proliferasi sel dan menyebabkan mutasi akibat kesalahan replikasi yang terjadi selama sintesis DNA pra-mitosis. Mutasi yang terjadi secara terus menerus dapat menyebabkan transformasi neoplastik. Selain itu pertumbuhan sel kanker payudara dapat terjadi melalui mekanisme non-reseptor yang terjadi dari efek metabolit genotoksik estradiol yang mengikat DNA dan menyebabkan depurinasi yang menyebabkan mutasi (Santen *et al.*, 2009).

Estrogen dan progesteron dapat secara langsung memodulasi jalur reseptor faktor pertumbuhan dan sebagai protoonkogen. Gen yang mengkodekan *Progesteron Reseptor* (PR) adalah estrogen dependen, dengan demikian ekspresi PR pada kanker payudara dapat menunjukkan adanya jalur estrogen. Ekspresi ER dan PR berhubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup penderita, dimana penderita dengan negatif ER atau PR saja, atau penderita dengan negatif kedua ER dan PR, mengalami peningkatan resiko mortalitasnya. Sebuah studi mengungkapkan bahwa tingkat ekspresi ER, PR dan HER2 berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien. Penderita dengan ER dan PR positif memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik dibanding ER/PR negatif (Onitilo *et al.*, 2009).

Seorang wanita yang terpapar estrogen secara berlebihan, baik kadar dan durasinya, memiliki peningkatan resiko terjadinya kanker payudara. Saat estrogen meningkat, seperti selama kehamilan dan pubertas, ekspresi BRCA1 dan BRCA2 menjadi sangat tinggi. Adanya kemampuan estrogen yang memicu proliferasi sel maka estrogen dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya deviasi *rearrangement* dan eror genetik. Selain itu beberapa metabolit hormon oksidatif dikatalisis oleh enzim *cytochrom p450* dapat membentuk DNA *adduct* yang tidak stabil yang kemudian menyebabkan mutasi (Anaganti *et al.*, 2011). Selain berperan dalam pertumbuhan dan differensiasi sel, estrogen juga berperan meningkatkan aktifitas p53 yang merupakan protein tumor supressor (Lu *et al.*, 2008).

Selain itu, overekspresi famili ErbB seperti EGFR, HER2, ErbB3 dan ErbB4 juga berkontribusi dalam patogenesis kanker payudara (Hsieh *et al.*, 2007).

*Epidermal growth factor receptor* (EGFR) sering kali mengalami overekspresi pada kanker payudara primer maupun pada kondisi lanjut. Overekspresi EGFR juga berhubungan dengan penurunan kelangsungan hidup penderita yang mendapatkan kemoterapi anthracycline (Nieto *et al.*, 2007).

*Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) merupakan protein faktor pertumbuhan yang sering kali diekspresikan berlebihan pada sekitar 20-30% penderita kanker payudara. *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) merupakan famili dari *Epidermal Growth Factor* (EGF), bersama dengan reseptor lainnya yaitu HER1 (erbB1), HER2 (ERBB2), HER3 (ErbB3), dan HER4 (erbB4).

Adanya HER2 menunjukkan adanya progresifitas penyakit, tingginya angka kekambuhan dan kematian (Mitra *et al.*, 2012). *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) positif juga diduga resisten terhadap beberapa terapi hormonal konvensional seperti toxifem. Penggunaan herceptin (trastuzumab) yang merupakan rekombinan anti HER-2 manusia memperlihatkan adanya perbaikan

pada kanker payudara metastatik baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi (Gancberg *et al.*, 2000).

#### 2.1.4 Subtipe Kanker Payudara

Terdapat lima subtipe molekuler kanker payudara yaitu luminal A, luminal B, *normal-like*, overekspresi HER2, dan *basal-like*. Subtipe luminal A dan luminal B merupakan kanker payudara ER<sup>+</sup> dan berespon sangat baik terhadap terapi hormonal. Sedangkan pada HER2<sup>+</sup>, lebih efektif menggunakan target terapi.

Subtipe *basal-like* sering kali menunjukkan PR, ER dan HER2 negatif atau sering kali disebut sebagai *triple negative breast cancer* (TNBC) yang biasanya disebabkan oleh mutasi BRCA1 (Lehmann *et al.*, 2011).

Subklasifikasi histopatologi karsinoma payudara dilakukan dengan *immunostaining* jaringan kanker untuk mendeteksi ekspresi reseptor estrogen, reseptor progesteron, dan HER2 atau c-ErbB-2 pada manusia dan Neu pada *rodent*, serta HER1 dan beberapa cytokeratin, seperti CK5/6. Perbedaan ekspresi protein sebagai biomarker tersebut memudahkan klasifikasi klinis kanker payudara untuk menentukan pendekatan terapi yang digunakan. Sekitar 70% kanker payudara invasif mengekspresikan ER dan kebanyakan kanker ER<sup>+</sup> juga mengekspresikan PR. Secara umum neoplasma maligna ER<sup>+</sup> diklasifikasikan sebagai kanker luminal. Kanker tersebut kemudian lebih diklasifikasikan berdasarkan status HER2 dan tingkat proliferasi, sehingga terdapat beberapa klasifikasi subtipe ER<sup>+/PR<sup>+</sup>/HER<sup>+</sup> dan ER<sup>+/PR<sup>+</sup>/HER<sup>-</sup>. Kanker ER<sup>-</sup> disubklasifikasikan sebagai HER<sup>+</sup> dan *triple-negative* (Rivenbark *et al.*, 2013).</sup></sup>

Penggolongan subtipe kanker payudara berdasarkan pemeriksaan *immunohistokimia* (IHC) menurut (Ooe *et al.*, 2012) antara lain :

- Luminal A : ER/PR (+), HER2 (-), Ki67 < 25%
- Luminal B (HER2 (-) : ER/PR (+), Ki67 > 25%

- Luminal B (HER2 (+) : ER/PR (+), any Ki67  
- HER2 : ER/PR (-), HER2 (+)  
- TN : ER/PR (-), HER2 (-)

**2.1.4.1 Luminal A**

Subtipe luminal A merupakan subtipe kanker terbanyak yaitu sekitar 50%-60% diantara semua kanker payudara. Sel kanker berasal dari inti (luminal) sel duktus kelenjar payudara. Subtipe luminal A memiliki karakteristik reseptor estrogen HER2/neu-negatif dan Ki67 rendah, serta memiliki grading rendah dan sedang. Subtipe ini cenderung mempunyai prognosis yang paling baik, dengan survival rates yang tinggi dan recurrence rates yang rendah. Recurrence (kekambuhan) umumnya terjadi di tulang, liver, paru dan sistem saraf yang terjadi kurang dari 10% dari penderita. Pengobatan utama pada tipe ini adalah terapi hormonal (Yersal & Barutca, 2014).

#### **2.1.4.2 Luminal B**

Sekitar 15%-20% kanker payudara merupakan subtipe luminal B yang merupakan fenotip yang lebih agresif, grading tumor yang tinggi, indeks proliferasi yang tinggi dan prognosis yang lebih jelek. Sub tipe luminal B memiliki recurrence rate yang lebih tinggi dan survival rate yang lebih rendah dibandingkan dengan subtipe luminal A (Creighton, 2012).

Berdasarkan pemeriksaan immunohistokimia, subtipe luminal B memiliki karakteristik ER/PR(+), Ki67 yang tinggi dengan HER2 (+) atau HER2 (-) (Nishimura et al., 2010).

#### **2.1.4.3 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)**

*Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)* merupakan protein faktor pertumbuhan yang sering kali diekspresikan berlebihan pada sekitar 20-30% penderita kanker payudara. *Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)* merupakan famili dari *Epidermal Growth Factor (EGF)*, bersama dengan reseptor

lainnya yaitu HER1 (erbB1), HER2 (ERBB2), HER3 (ErbB3), dan HER4 (erbB4). Adanya HER2 menunjukkan adanya progresifitas penyakit, tingginya angka kekambuhan dan kematian (Mitri *et al.*, 2012). Penggunaan herceptin (trastuzumab) merupakan rekombinan anti-HER-2 manusia memperlihatkan adanya perbaikan pada kanker payudara metastatik baik digunakan secara tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi (Gancberg *et al.*, 2000).

#### **2.1.4.4 Triple Negative Breast Cancer (TNBC)**

*Triple Negative Breast Cancer (TNBC)* merupakan kanker payudara yang ditandai dengan tidak adanya reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2). TNBC sering terjadi pada kelompok pasien tertentu yang sebagian besar diderita oleh pasien dengan sosial ekonomi rendah. TNBC terjadi pada 20% dari semua kanker payudara. TNBC mempunyai tingkat kekambuhan lebih tinggi, pertumbuhan yang lebih cepat dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kanker payudara yang lain dan hanya sensitif terhadap kemoterapi. Tidak ada pengobatan khusus untuk TNBC dan biasanya dikelola dengan pengobatan standar (Yadav *et al.*, 2014). Karakteristik TNBC pada umumnya terjadi pertumbuhan kanker di duktus, memiliki grade tinggi, dan kecepatan proliferasi dan mitosis yang tinggi. Hal tersebut berkaitan dengan prognosis yang buruk, resiko kekambuhan yang tinggi, dan daya tahan hidup yang rendah. Pada umumnya pada TNBC juga terjadi penyebaran di *limfe node* yang berhubungan dengan peningkatan kekambuhan (Jiao *et al.*, 2014).

*Triple Negative Breast Cancer (TNBC)* berkaitan erat dengan mutasi BRCA1. Kanker payudara yang terjadi pada wanita muda ( $\leq 35$  tahun) dan dengan

riwayat keluarga kanker payudara, memiliki prevalensi yang lebih tinggi terjadinya mutasi BRCA1 dibanding pada wanita non TNBC. BRCA1 dapat menghambat sinyaling ER $\alpha$ , yang menyebabkan regulasi negatif ekspresi gen. BRCA1 juga mengatur sintesis estrogen melalui penghambatan transkripsi gen aromatase (Hosey et al., 2007).

### 2.1.5 Stadium Kanker Payudara

Berdasarkan rekomendasi dari *International Union against Cancer* (UICC) dari WHO, stadium kanker payudara ditentukan dengan sistem TNM. TNM merupakan singkatan dari T yaitu *tumor size*, N yaitu *node*, dan M yaitu *metastase*. Penilaian TNM pada kanker payudara berdasar klasifikasi TNM (tabel 2.1) :

**Tabel 2.1 TNM Classification for Breast Cancer (2016)**

Stadium	Karakteristik
T (tumor size) atau ukuran tumor :	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ditemukan tumor primer
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>
Tis (DCIS)	<i>Ductal carcinoma in situ</i>
Tis (LCIS)	<i>Lobular carcinoma in situ</i>
Tis (Paget)	<i>Paget disease</i>
T1	Dimeter tumor 20 mm atau kurang
T1mi	Dimeter tumor $\leq$ 1 mm
T1a	Dimeter tumor $>$ 1 mm tetapi $\leq$ 5 mm
T1b	Dimeter tumor $>$ 5 mm tetapi $\leq$ 10 mm
T1c	Dimeter tumor $>$ 10 mm tetapi $\leq$ 20 mm
T2	Dimeter tumor $>$ 20 mm tetapi $\leq$ 50 mm
T3	Dimeter tumor $>$ 50 mm
T4	Semua ukuran tumor, dan terdapat penyebaran ke dinding dada dan atau ke kulit (ulserasi atau nodul pada kulit)
T4a	Metastase tumor sampai dinding dada

	Adanya ulserasi dan atau adanya nodul satelit ipsilateral dan atau edema pada kulit, namun tidak termasuk kriteria inflammatory cancer
	Kondisi gabungan 4a dan 4b
	<i>Inflammatory cancer</i>
N (node), kelenjar getah bening regional (kgb)	
Nx	Kelenjar limfe regional tidak bisa dinilai (misal karena pembedahan sebelumnya)
N0	Tidak ditemukan metastase pada kelenjar limfe regional
N1	Metastasis ipsilateral pada kelenjar limfe aksila tingkat I dan II
N2	Metastase ipsilateral pada kelenjar limfe tingkat I, II. Saat pemeriksaan klinis, massa tidak dapat digerakkan. Metastase hanya dijumpai pada kelenjar limfe mamae internal dan tidak dijumpai metastase pada kelenjar limfe aksila.
N2a	Metastase pada kelenjar limfe aksila ipsilateral level I, dan II, massa tidak dapat digerakkan.
N2b	Terdeteksi adanya metastase saat pemeriksaan klinik (pencitraan, biopsi jarum halus) pada modul mamae interna ipsilateral dan tidak terdapat metastase pada kelenjar limfe aksila.
N3	Metastase pada infraclavicula ipsilateral level III, atau secara dengan pemeriksaan klinik pencitraan dan biopsi jarum halus didapatkan pada kelenjar limfe mamae interna ipsilateral yang disertai dengan adanya metastasis pada kelenjar limfe level I dan II.
N3a	Metastasis pada kelenjar limfe infracavicular ipsilateral
N3b	Metastasis pada kelenjar limfe mamae interna dan kelenjar limfe aksila
N3c	Metastasis pada kelenjar limfe supraclavicular
M (metastasis), penyebaran jauh	
M0	Tidak ada bukti klinis atau radiografi adanya metastasis jauh
cM0(i+)	Tidak ada bukti klinis atau radiografi metastase jauh, namun terdeteksi secara molekuler atau mikroskopik dalam sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan limfe nonregional lainnya yang tidak lebih besar dari 0,2 mm pada pasien tanpa gejala atau tanda metastasis.
M1	Terdeteksi adanya metastase jauh yang ditemukan secara klinis dari radiografi, secara histologi > 0,2 mm

Setelah masing-masing faktor T, N, M didapatkan, ketiga faktor tersebut

digabung untuk menentukan stadium kanker antara lain :

**Tabel 2.2 Stadium kanker payudara (TNM Classification for Breast Cancer, 2016)**

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IIB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

## 2.2 Kaheksia

Kaheksia merupakan kondisi hilangnya berat badan >5% dalam kurun waktu 6 bulan (Evans *et al.*, 2008). Kaheksia pada kanker merupakan sindrom multifaktorial dan sering kali bersifat ireversibel yang dapat dialami oleh 50-80% dari semua pasien kanker. Kaheksia juga menyebabkan 20% kematian akibat kanker. Terjadinya kaheksia pada kanker tergantung pada respon pasien terhadap progresi tumor maupun aktivasi respon inflamasi. Pemahaman tentang mekanisme molekuler kaheksia penting untuk menentukan pendekatan terapeutik yang sesuai (Argilés *et al.*, 2014).

Diagnosis kaheksia meliputi kehilangan berat badan >5% pada 12 bulan terakhir atau BMI <20kg/m<sup>2</sup>, yang disertai adanya penyakit kronis, dan setidaknya terdapat tiga faktor yang meliputi : hilangnya massa otot, astenia, dan hilangnya lemak tubuh. Selain itu pada pemeriksaan laboratorium didapatkan, albumin <3,2 g/dl atau terjadi peningkatan parameter inflamasi seperti IL-6 >4,0 pg/ml atau C-reactive protein >5.0 mg/l (Tuca *et al.*, 2013).

### 2.2.1 Mekanisme Molekuler Kaheksia

Kaheksia memiliki karakteristik adanya sindrom *wasting* yang kronis, yang meliputi hilangnya otot skeletal, penurunan kekuatan otot dan hilangnya jaringan adiposa serta resisten terhadap terapi nutrisi. Kaheksia menyebabkan penurunan kualitas hidup dan menurunkan masa kelangsungan hidup penderita. Faktor proinflamasi dan pro-kaheksia yang dihasilkan oleh tumor berperan penting dalam proses kaheksia (Patel & Patel, 2017). Kaheksia pada manusia berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi *tumour necrosis factor alpha* (TNF-α), *interferon-γ* (IFN-γ), *interleukins* (IL)-1 dan IL-6. Sitokin tersebut disekresikan oleh makrofag, pada reaksi infeksi, kerusakan seluler atau produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan juga oleh tumor sendiri (Gould *et al.*, 2013).

Beberapa mekanisme terlibat pada kejadian keheksia, termasuk anoreksia, penurunan aktifitas fisik, penurunan sekresi hormon anabolik dan gangguan respon metabolismik protein, lipid dan karbohidrat (Mantovani & Madeddu, 2010). Salah satu mekanisme yang diyakini berperan dalam kaheksia adalah adanya inflamasi. Sekitar 25% dari semua keganasan, terjadi akibat inflamasi kronis, dimana TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6 dan IL-1 terlibat langsung pada proses tumorogenesis (Seelaender *et al.*, 2012).

Selama perkembangan kanker, terjadi peningkatan aktifitas sitokin pro-inflamasi dan inflamasi sistemik yang merupakan ciri khas kaheksia pada kanker yang dibuktikan adanya produksi protein *acute-phase response* (APR) seperti *c-reactive protein* (CRP) dan fibrinogen (Blum *et al.*, 2011). Kadar CRP merupakan indikator yang akurat untuk menilai aktifitas sitokin proinflamasi, yang berpengaruh pada hilangnya otot pada kaheksia (Aoyagi *et al.*, 2015).

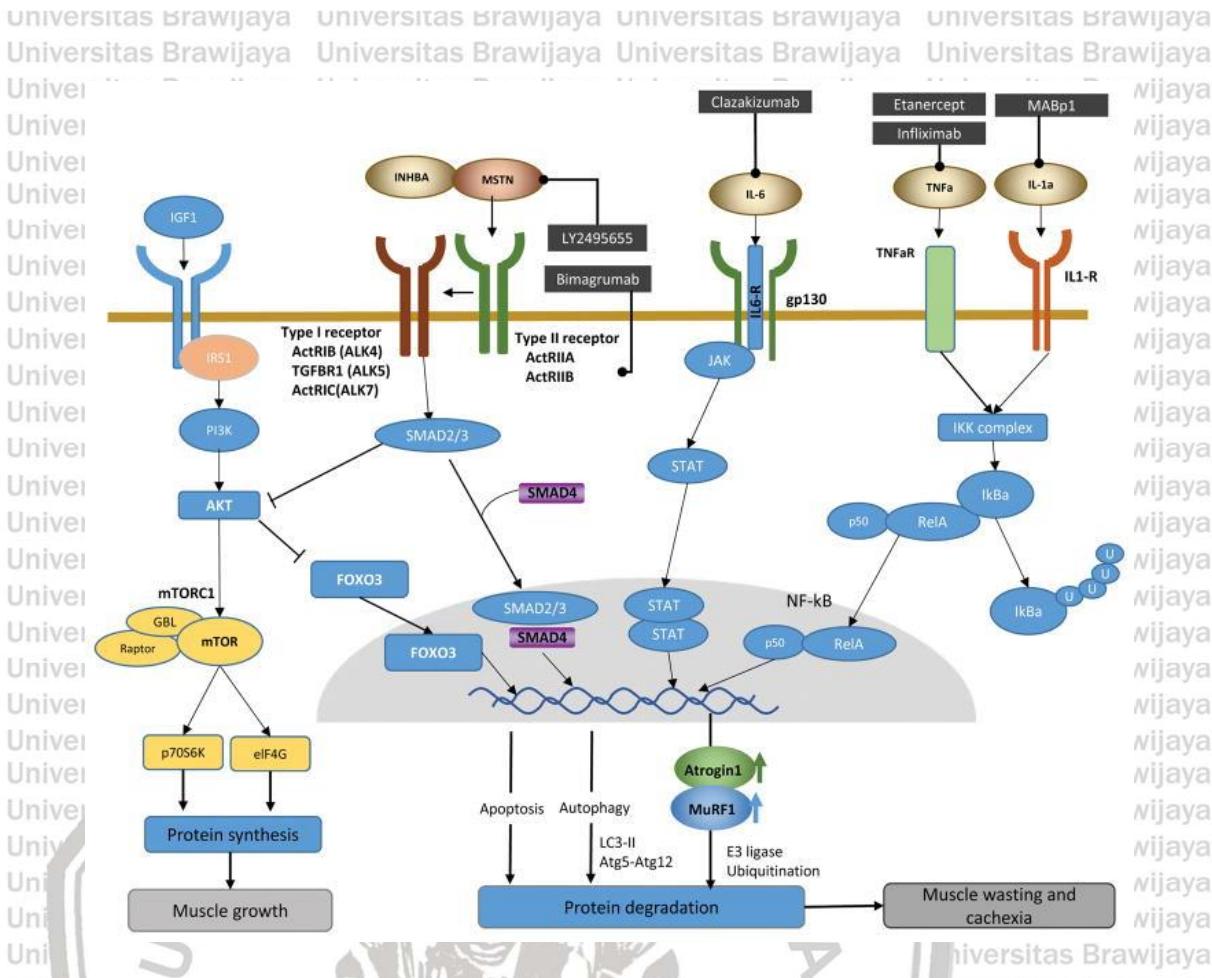
Beberapa sitokin berperan pada kaheksia seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan IFN- $\gamma$ . Sitokin melintasi sawar otak yang selanjutnya terjadi interaksi dengan permukaan luminal dari sel endotel otak yang menyebabkan pelepasan substansi yang berefek pada nafsu makan. Reseptor TNF- $\alpha$  dan IL-1 ditemukan di area hipotalamus otak, yang meregulasi intake makanan (Aoyagi *et al.*, 2015).

Selain itu, pada penderita kaheksia terjadi proses “*browning*” jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*, WAT) menjadi menyerupai jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*, BAT), atau disebut juga dengan “*beige cells*”(Petruzzelli *et al.*, 2014). Sel adiposa coklat membakar glukosa dan lipid untuk menghasilkan panas, menggantikan ATP. Aktifitas sel tersebut meningkatkan pelepasan energi seluruh tubuh dan menyebabkan penurunan berat badan (White, 2017).

Kehilangan lemak tubuh pada kaheksia, terjadi akibat peningkatan lipolisis yang lebih tinggi dibanding lipogenesis (Tisdale, 2009). Hilangnya jaringan adiposa

pada kaheksia penderita kanker akibat dari hidrolisis trigliserida yang masif dan peningkatan *turnover lipid* yang menyebabkan peningkatan glycerol dan asam lemak bebas (*free fatty acids*, FFA) dalam plasma (Petruzzelli et al., 2014). Pasien kanker mengalami penurunan berat badan dan peningkatan kadar *lipid mobilising factor* (LMF), yang merupakan faktor katabolisme yang berperan langsung pada jaringan adiposa melalui pelepasan asam lemak bebas dan gliserol. LMF berikatan dengan afinitas tinggi dengan  $\beta 3$ -adrenegic receptor, dimana aktifitas  $\beta$ -adrenergic berperan penting pada regulasi lipolisis, pengeluaran energi dan siklus asam lemak trigliserid (Gould et al., 2013).

Kaheksia pada kanker merupakan akibat dari ketidakseimbangan regulasi sintesis dan degradasi protein. *Muscle wasting* terjadi melalui beberapa jalur yang melibatkan sinyaling ekstraseluler dan intraseluler. Sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-1 merupakan sitokin utama penyebab *muscle wasting*, melalui aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan *Janus Kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT). (Miyamoto et al., 2016).



**Gambar 2.2. Jalur Kaheksia**

Regulasi sintesis dan degradasi protein otot pada jalur kaheksia (Miyamoto *et al.*, 2016).

Ikatan IGF-1 dengan IGF-1R menyebabkan fosforilasi *insulin receptor*

*substrate* (IRS). IRS mengaktifkan PI3K-Akt signaling yang kemudian

menstimulasi sintesis protein dengan mengatikkan mTOR. mTOR mengaktifkan

S6K ribosom dan faktor inisiasi eukariotik 4E-BP-1, yang menyebabkan sintesis

protein. Akt juga memfosforilasi dan menghambat FoxO, yang merupakan

regulator negatif dari myogenesis. Selain itu myostatin/activin berikanan dengan

receptor. Fosforisasi berikutnya dari Smad2/3 merekrut Smad4. Kompleks Smad

translokasi ke dalam nukleus untuk menginduksi perubahan traskripsional, yang

menghasilkan *muscle wasting*. Secara bersamaan, myostatin/activin mengurangi

translokasi ke dalam nukleus untuk menginduksi perubahan traskripsional, yang

aktifitas Akt dan mensupresi fosforilasi FoxO. FoxO yang difosforilasi ditranslokasi ke dalam nukleus dan menginduksi transkripsi gen target yang mengatur sistem ubiquitin-proteasome dan autophagy-lysosome (Miyamoto *et al.*, 2016). Pada sinyaling IL6, Bikatan IL-6 dengan reseptornya menginduksi homodimerisasi gp130 dan kompleksnya, yang mengaktifkan sinyaling JAK–STAT-3. Fosforilasi STAT3 membentuk dimer dan translokasi ke dalam nukleus, yang menyebabkan peningkatan degradasi protein. Sedangkan pada pensinyalan TNF- $\alpha$  dan IL-1, ikatan TNF-  $\alpha$  atau IL-1 dengan reseptornya mengaktifkan kompleks IKK yang memfosforilas protein IkBa. Fosforilasi yang diinduksi sinyal ini menargetkan IkBa untuk poli-ubiquitinasi dan degradasi selanjutnya oleh proteasome, sehingga memungkinkan kompleks RelB / p50 untuk mentranslokasi ke inti untuk mentranskripsi masing-masing gen target. *TNF- $\alpha$  meningkatkan transkripsi yang dimediasi NF- $\kappa$ B* dan aktifitas konjugasi ubiquitin berikutnya, sehingga menginduksi kehilangan protein otot rangka. Protein family NF- $\kappa$ B terdiri dari lima faktor trasnkripsi (p65 [Rel A], Rel B, c-Rel, p52, dan p50), yang diekspresikan di otot rangka dan memediasi beberapa proses tergantung pada tipe sel dan triggernya. Aktivasi NF- $\kappa$ B dicapai melalui transport nuclear NF- $\kappa$ B heterodimer, yang bekerja bersamaan dengan ubiquitinasi dan degradasi protein inhibitory NF- $\kappa$ B, yaitu I kB. TNF $\alpha$  dan IL-1 mengaktifkan kompleks IKK, yang kemudian memfosforilasi I kB, menandainya untuk poli-ubiquitinasi dan degradasi proteasomal, sehingga melepaskan NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B teraktivasi kemudian mengaktifkan MuRF1 dan Atrogin-1, keduanya merupakan ligase yang meningkatkan degradasi protein (Miyamoto *et al.*, 2016).

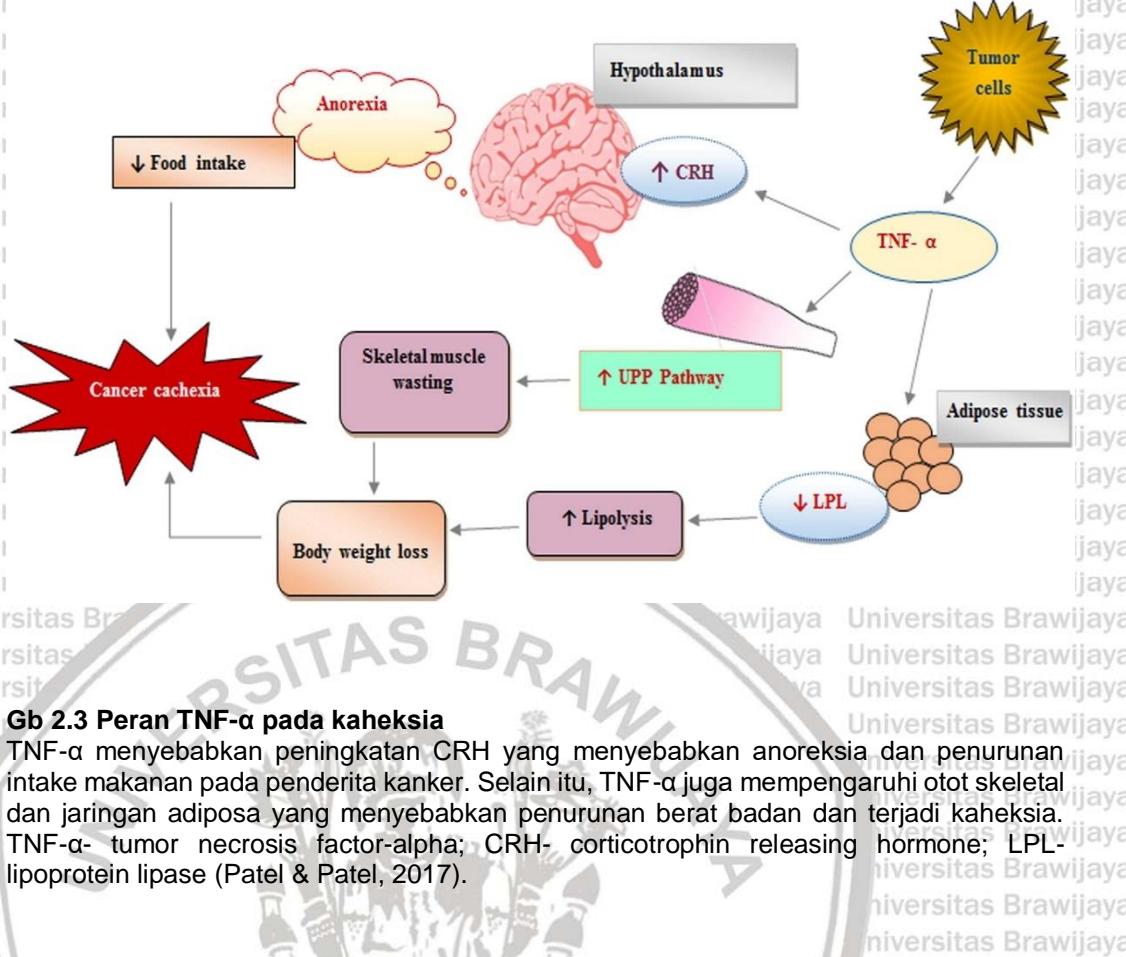
## 2.2.2 Peran TNF- $\alpha$ pada Kaheksia

*Tumor necrosis factor-  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) merupakan protein sinyalings yang berperan dalam beberapa gangguan metabolisme. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF-

a) disekresikan oleh makrofag yang aktif dan beberapa tipe sel seperti neutrofil, sel mast, eosinofil dan neuron. TNF- $\alpha$  dapat menginduksi apoptosis sel, kondisi kahektik dan respon inflamasi. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dapat meningkatkan sebagian besar ketidaknormalan pada kondisi kaheksia seperti hilangnya berat badan, hilangnya nafsu makan, meningkatnya termogenesis, gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lipid, resistensi insulin dan hilangnya otot. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) berefek pada katabolik langsung pada otot skeletal dan menyebabkan hilangnya otot oleh karena induksi *ubiquitin-proteasome system* (UPS). *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) juga berperan pada peningkatan glukoneogenesis, hilangnya jaringan adiposa dan proteolisis, sehingga menyebabkan penurunan sintesis protein, lipid, dan glikogen (Patel & Patel, 2017).

### 2.2.2.1 TNF- $\alpha$ pada Anoreksia dan Hilangnya Berat Badan

Anoreksia menyebabkan terjadinya malnutrisi terutama pada penderita kanker yang mengalami kaheksia. Kehilangan berat badan pada kaheksia dimungkinkan disebabkan oleh dua hal yaitu hilangnya otot skeletal dan hilangnya jaringan adiposa dimana TNF- $\alpha$  berperan dalam kedua proses tersebut. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) meningkatkan kadar *corticotrophin-releasing hormone* (CRH) dan menyebabkan anoreksia serta penurunan intake makanan (Jurdana, 2009) (gambar 2.3).



### Gb 2.3 Peran TNF- $\alpha$ pada kaheksia

TNF- $\alpha$  menyebabkan peningkatan CRH yang menyebabkan anoreksia dan penurunan intake makanan pada penderita kanker. Selain itu, TNF- $\alpha$  juga mempengaruhi otot skeletal dan jaringan adiposa yang menyebabkan penurunan berat badan dan terjadi kaheksia. TNF- $\alpha$ - tumor necrosis factor-alpha; CRH- corticotrophin releasing hormone; LPL- lipoprotein lipase (Patel & Patel, 2017).

#### 2.2.2.2 Hilangnya Massa Otot Skeletal

*Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) secara langsung dapat menyebabkan

hilangnya protein pada sel otot, yang dimediasi oleh *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B)

yang merupakan faktor transkripsi. *Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) berikatan

dengan reseptor TNF- $\alpha$  tipe 1 (TNFR1), menstimulasi peningkatan produksi

*reactive oxygen species* (ROS) oleh trasport elektron mitokondria, sehingga

mengaktifkan NF- $\kappa$ B. Kemudian NF- $\kappa$ B meningkatkan aktifitas jalur *ubiquitin*

(*Ubq*)/*proteasome*, yang meningkatkan degradasi protein (Reid & Li, 2001).

*Tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) menyebabkan penurunan sintesis protein

dan peningkatan degradasi protein (*protein turnover*) yang berakibat pada

hilangnya massa otot skeletal. Pada awalnya TNF- $\alpha$  berikatan dengan TNFR-1

yang merupakan reseptor yang berperan pada kehilangan protein. *Tumor necrosis*

yang merupakan reseptor yang berperan pada kehilangan protein. *Tumor necrosis*

factor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) menstimulasi degradasi protein myofibril yang menginduksi hilangnya otot skeletal. Katabolisme otot juga distimulasi TNF- $\alpha$  oleh aktivasi jalur ubiquitin proteasome. Selain itu TNF- $\alpha$  dapat mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) yang merupakan mediator utama pada kontrol transkripsi. *Tumor necrosis factor-  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) secara cepat meningkatkan aktivasi NF- $\kappa$ B pada sel otot skeletal, meliputi kemampuan berdiferensiasi myotubulus dan

ketidakmampuan diferensiasi myoblasts (Patel & Patel, 2017).

*Nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) mempengaruhi ekspresi gen yang meregulasi *ubiquitin proteasome pathway* (UPP) dan meningkatkan kehilangan protein. Aktivasi UPP ditrigger oleh TNF- $\alpha$  yang menstimulasi sinyaling NF- $\kappa$ B. Hal tersebut menyebabkan degradasi protein intraseluler yang lebih besar dan mempengaruhi regulasi proteolisis, progreasi siklus sel, regulasi transkripsi dan adanya antigen (Patel & Patel, 2017).

### 2.2.2.3 Gangguan Metabolisme Lipid

Pasien kanker dengan kaheksia mengalami peningkatan kadar lemak pada sirkulasi. Peningkatan kadar triacylglycerol dan kolesterol menyebabkan hiperlipidema pada pasien kanker. Penurunan aktivitas *lipoprotein lipase* (LPL) menyebabkan hypertriglyceridemia yang menyebabkan penurunan *plasma clearance* triacylglycerol endogen dan eksogen (Argilés et al., 2005).

Hilangnya jaringan adiposa terjadi karena lipolisis atau atropi lemak yang dikarakteristikkan adanya perubahan pada metabolisme lipid. Perubahan metabolismik lipid akibat penurunan massa lemak yang berlebih, peningkatan lipolisis, oksidasi total asam lemak dan peningkatan kadar lipid, trigliserid dan kolesterol dalam darah. Hal tersebut dimediasi oleh penurunan aktivitas LPL dan peningkatan aktifitas *hormone-sensitive lipase* (HSL) (Batista et al., 2012).

*Tumor necrosis factor-  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) merupakan inhibitor potein lipogenesis melalui supresi sintesis faktor transkripsi esensial pada diferensiasi adiposit.

*Tumor necrosis factor- $\alpha$*  ( $\text{TNF-}\alpha$ ) juga menyebabkan peningkatan lipolisis melalui supresi aktivitas LPL. Depresi aktifitas LPL menyebabkan penurunan pengikatan lipid eksogen dan meningkatkan sirkulasi triacylglycerol (Patel & Patel, 2017).

#### 2.2.2.4 Gangguan Metabolisme Karbohidrat

Pada kebanyakan tumor padat terjadi hipoksia pada area tertentu.

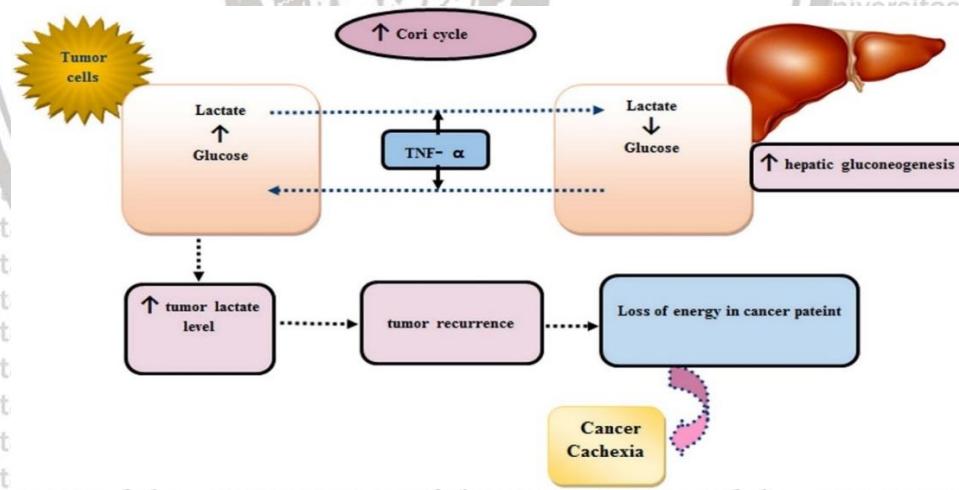
Metabolisme glukosa pada kondisi hipoksia akan menghasilkan laktat dengan

jumlah yang besar, dimana di dalam hati laktat tersebut akan di konversi kembali

menjadi glukosa, disebut juga *Cori cycle*. Kadar laktat pada tumor sangat berperan

dalam metastase, kekambuhan tumor dan penurunan kelangsungan hidup pasien.

Penggunaan glukosa dan pembentukan laktat distimulasi oleh  $\text{TNF-}\alpha$  melalui aktifasi siklus substrat antara enzim *phosphofructokinase* dan *fructosa-1,6-bisphosphatase*, yang kemudian meningkatkan penggunaan glukosa dan glikogen yang mengakibatkan peningkatan formasi laktat (Tisdale, 2000).



**Gambar 2.4 Peran  $\text{TNF-}\alpha$  pada metabolisme karbohidrat**

$\text{TNF-}\alpha$  memediasi adanya cori cycle dan peningkatan asam laktat yang meningkatkan rekurensi kanker yang berlanjut hilangnya energi pada pasien kanker dan kaheksia (Tisdale, 2000).

#### 2.2.2.5 Resistensi Insulin

Resistensi insulin berhubungan dengan peningkatan degradasi protein dan hilangnya otot skeletal. Pada keheksia, degradasi protein otot dipengaruhi

oleh beberapa jalur, namun lebih sering dikaitkan dengan jalur UPP, termasuk adanya pengaruh kaspase-3. Sejumlah molekul sinyaling yang diaktifkan oleh jalur sinyaling insulin, saling tumpang tindih dengan jalur UPP. Pada kondisi resistensi insulin, terdapat penurunan aktivitas *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), yang menyebabkan penurunan fosforilasi Akt. Rendahnya kadar pAkt berhubungan dengan peningkatan ekspresi atrogin-1 dan MuRF-1 mRNA yang merupakan komponen utama pada UPP. Melalui jalur tersebut, resistensi insulin dapat menyebabkan degradasi protein otot (Lecker *et al.*, 2006).

Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  disirkulasi menstimulasi reseptor TNF- $\alpha$  dipermukaan sel dan menyebabkan aktivasi JNK. Aktivasi JNK menyebabkan fosforilasi substrat reseptor insulin (IRS)-1 pada serine (Ser) dan melemahkan aksi insulin. Resistensi insulin meningkatkan aktifitas proteolisis melalui peningkatan ekspresi komponen UPP yang berakibat pada hilangnya otot skeletal (Patel & Patel, 2017).

### 2.2.3 Peran IL-6 pada Kaheksia

Terdapat perbedaan peran IL-6 di intratumor dan peningkatannya di sistemik. *Interleukin-6* (IL-6) di intratumor berperan dalam pertumbuhan sel kanker, metastasis dan pembaharuan stem sel kanker. Sedangkan peningkatan IL-6 sistemik dapat digunakan sebagai biomarker untuk beban tumor, inaktivitas fisik, dan gangguan metabolisme (Dethlefsen *et al.*, 2013).

*Interleukin-6* (IL-6) berperan penting pada proses inflamasi. Selama inflamasi akut, IL-6 meregulasi produksi *acute phase protein*, sementara dalam waktu yang bersamaan mengontrol respon pro-inflamasi dengan menstimulasi sitokin inflamasi. Sebagai contoh pada manusia, pemberian IL-6 akan menghambat LPS dan menginduksi produksi TNF. Dengan demikian pada kondisi akut, stimulasi IL-6 dapat bersifat pro dan anti inflamasi. Selama inflamasi kronik,

IL-6 memiliki efek proinflamasi dan meningkatkan infiltrasi monosit pada tempat inflamasi (Dethlefsen *et al.*, 2013). Dalam metabolisme stimulasi IL-6 pada kondisi yang membutuhkan energi seperti saat olah raga, berpotensi melepaskan glukosa dari hati, meningkatkan penggunaan glukosa diotot dan menstimulasi oksidasi asam lemak di jaringan otot, melalui aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK). Selama inflamasi kronik, jaringan yang responsif terhadap IL-6 menjadi resisten, kehilangan kemampuannya meregulasi homeostasis glukosa. Hal tersebut juga terjadi pada obesitas dan individu yang tidak aktif secara fisik (Fischer *et al.*, 2007).

### 2.2.3.1 Peran IL-6 Intratumor

Pada kanker payudara, responsitas IL-6 berkaitan erat dengan ekspresi reseptor estrogen dan progresteron (ER dan PR) yang diproduksi oleh sel kanker itu sendiri. Sebuah studi pada sel *line* menunjukkan bahwa pada sel MCF-7 ER (+), tidak mengekspresikan IL-6, sedangkan pada MD-MBA-231 ER(-) mengekspresikan IL-6. Perbedaan respon terhadap stimulasi IL-6 bahwa pada sel kanker payudara ER negatif terpapar oleh IL-6 autokrin, dengan tidak ada efek ketergantungan paparan sel terhadap IL-6 eksogen. Selain itu adanya perbedaan ekspresi IL-6R, dimana sel kanker payudara ER positif mengekspresikan IL-6Ra, sedangkan ER negatif mengekspresikan reseptor gp130/IL-6 transmembran. Penghambatan reseptor gp130 menyebabkan pertumbuhan sel kanker *in vitro*, mengindikasikan bahwa pencegahan sel ER negatif dari stimulasi autokrin IL-6 menyebabkan peningkatan pertumbuhan kanker. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa IL-6 secara autokrin mencegah pertumbuhan kanker pada sel ER negatif pada kondisi normal (Dethlefsen *et al.*, 2013). Sebaliknya, produksi IL-6 pada sel kanker ER negatif, IL-6 menstimulasi kadar estrogen (seperti halnya TNF- $\alpha$ ) dapat meningkatkan kadar estrogen baik pada sistemik maupun dalam tumor atau jaringan lemak dengan mengaktifkan kompleks enzym pada biosintesis estrogen.

yaitu aromatase, estrogen sulfatase dan *17b-hydroxysteroid dehydrogenase*. Estrogen sulfat bersirkulasi pada tingkat yang lebih tinggi dari pada estrogen, dan dengan demikian dapat berfungsi sebagai estrogen reservoir. Ekspresi estrogen sulfat lebih tinggi pada sel jaringan malignan dibanding pada jaringan payudara normal (Purohit *et al.*, 2002). *Cancer stem cells* (CSC) memiliki peran penting dalam metastasis kanker dan resistensi terhadap pengobatan yang biasa digunakan pada kanker. IL-6 dapat meregulasi pembaharuan diri CSC dan mempertahankan kestabilan lingkungan antara CSC dan non CSC. *Cancer stem cells* (CSC) memerlukan sinyaling *Notch* untuk kelangsungan hidup dan proliferasi, dan aktivitas jalur tersebut yang berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker. Penghambatan *Notch 1* di tumor menyebabkan penghambatan pertumbuhan dengan menginduksi apoptosis dan penurunan frekuensi CSC. Disamping sinyaling *Notch*, jalur sinyaling embrionik seperti *Hedgehog*, *Wnt*, and *transforming growth factor- $\beta$*  (*TGF- $\beta$* ) merupakan sinyaling penting pada stem sel selama embriogenesis. Keempat sinyaling tersebut berperan pada kanker manusia dan IL-6 berhubungan dengan jalur sinyaling tersebut (Dethlefsen *et al.*, 2013).

*Interleukin-6* (IL-6) berperan dalam metastasis sel kanker pada kultur sel yang meliputi proses *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT), peningkatan invasi dan migrasi sel, dan rekruitmen *mesenchimal stem cells* (MSC). Salah satu tahap penting pada EMT adalah hilangnya protein adesif membran *E-cadherin*, yang mengakibatkan sel tumor terlepas ke seluruh tubuh. *Interleukin-6* (IL-6) dapat menurunkan adesif sel pada sel line ER positif, namun tidak demikian pada sel line kanker payudara ER negatif. Sebaliknya kultur pada sel epitel payudara normal tidak dipengaruhi oleh IL-6 (Sullivan *et al.*, 2009).

*Mesenchimal stem cells* (MSC) adalah sel stroma yang tidak bertransformasi yang direkrut oleh tumor untuk meningkatkan pertumbuhannya dan

memfasilitasi metastasis ke organ yang jauh. *Mesenchimal stem cells (MSC)* menginduksi pertumbuhan CSC, dan IL-6 berperan dalam interaksi antara MSC dan CSC. Pada kondisi hipoksia, sel kanker payudara mensekresikan IL-6 kadar tinggi, yang mengaktifkan dan menarik MSC dan merekrut MSC yang dapat dihambat dengan memblok sinyaling IL-6 (Rattigan *et al.*, 2010). Dari hal tersebut diatas terdapat pola bahwa sel kanker payudara ER positif responsif terhadap penekanan pertumbuhan dan EMT oleh IL-6 eksogen, sedangkan sel kanker ER negatif kebanyakan tidak responsif, dimungkinkan adanya produksi IL-6 secara autokrin pada sel tersebut. Sejalan dengan studi pada sel line kanker payudara menunjukkan bahwa beberapa sel line kanker payudara memproduksi IL-6. Ekspresi IL-6 berkaitan erat dengan tahap awal kanker, dan IL-6 dapat digunakan sebagai faktor prognosis penyakit dan kelangsungan hidup bebas penyakit (Dethlefsen *et al.*, 2013).

### 2.2.3.2 Peran IL-6 Sistemik

Peningkatan kadar IL-6 dalam plasma penderita kanker payudara disebabkan oleh beberapa faktor. Kadar IL-6 yang tinggi dalam plasma menyebabkan prognosis yang buruk, gangguan metabolisme, gangguan aktifitas fisik dan inflamasi umum (Dethlefsen *et al.*, 2013).

Penderita kanker payudara memiliki kadar IL-6 dalam sirkulasi sepuluh kali lebih banyak dibanding orang normal. Peningkatan kadar IL-6 dalam sirkulasi berhubungan dengan stadium tumor, infiltrasi kelenjar getah bening, jumlah metastasis jauh, dan kekambuhan penyakit (Knüpfer & Preiß, 2007). Selain itu pada penderita kanker stadium lanjut, peningkatan kadar IL-6 berhubungan dengan prognosis buruk terkait progresifitas dan waktu kematiannya (Salgado *et al.*, 2003).

Kadar IL-6 dalam sirkulasi menunjukkan perbedaan diantara regimen kemoterapi. Kemoterapi *anthracycline* tidak berpengaruh pada kadar IL-6 plasma

(Mills *et al.*, 2008). Namun kemoterapi *taxane* menyebabkan peningkatan IL-6 dalam plasma. Sedangkan kemoterapi *paclitaxel* meningkatkan kadar IL-6 dalam serum pada hari ke-3 dan kembali pada kadar normal pada hari ke-7, mengindikasikan adanya respon inflamasi terhadap pengobatan. Efek kumulatif setelah 6 siklus pemberian kemoterapi berbasis *taxane* pada penderita kanker tahap lanjut ditemukan IL-6 plasma dua kali lipat selama pengobatan dengan regimen obat tersebut (Pusztai *et al.*, 2004). Selain itu pengobatan *tamoxifen* sebagai anti estrogen juga tidak berpengaruh pada kadar IL-6 plasma (Dethlefsen *et al.*, 2013).

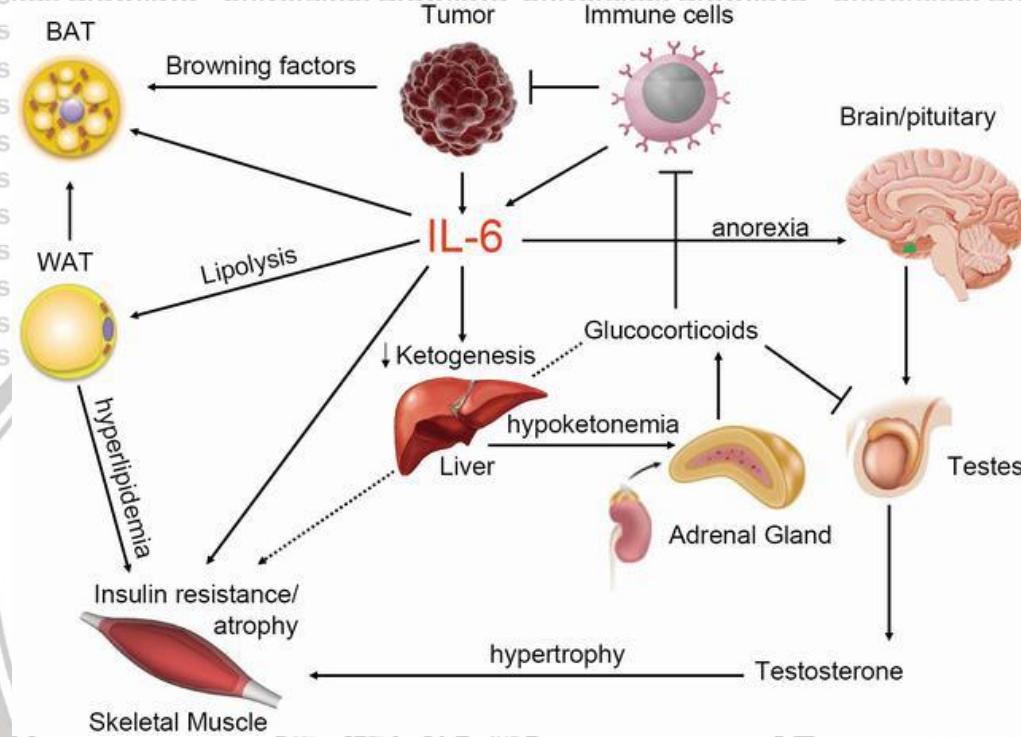
Pada pasien kanker payudara yang mengalami depresi, kadar IL-6 dalam sirkulasi juga lebih tinggi dibanding pada kontrol sehat dan tidak mengalami depresi. Demikian juga pada pasien yang mengalami depresi dan kemoterapi pada pasien dengan kanker metastatik memiliki kadar IL-6 lebih tinggi dibanding pada kontrol sehat (Jehn *et al.*, 2012). Studi pada survivor kanker payudara memperlihatkan bahwa peningkatan IL-6 dan TNF plasma berhubungan dengan penurunan memori dan volume *hippocampal* pada lebih dari 5 tahun pasca pengobatan (Kesler *et al.*, 2012).

### 2.2.3.3 Peran IL-6 pada Kaheksia

Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang memiliki peran di berbagai proses biologi seperti fungsi imun, metabolisme, hematopoiesis dan onkologi. IL-6 dapat berfungsi ganda, sebagai pro dan anti inflamasi. Pada kaheksia pasien kanker, IL-6 diketahui memiliki peran langsung maupun tidak langsung pada berbagai sistem yang menyebabkan gangguan metabolisme dan fungsi endokrin (White, 2017).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin yang terlibat pada progresi kaheksia dan beberapa kanker. Interleukin-6 (IL-6) dapat mempengaruhi jaringan adiposa, otot skeletal, usus dan hati yang kesemuanya dapat berpengaruh pada kaheksia.

Pada otot skeletal, paparan IL-6 yang lama menginduksi proteasome dan jalur degradasi protein autophagi yang menyebabkan menurunnya otot skeletal. IL-6 juga secara langsung berhubungan dengan aktivasi AMPK dan NF- $\kappa$ B (Narsale & Carson, 2014).



#### Gb.2.5 Peran IL-6 pada kaheksia

Sekresi IL-6 oleh sel tumor maupun sel imun berkaitan erat dengan kondisi patologis yang menyertai penyakit. Stress metabolismik pada otot rangka, jaringan adiposa dan hati terjadi sebelum onset kaheksia. Disaat proses tersebut berbarengan dengan defisit kalori, peningkatan sekresi glukokortikoid akan mempercepat terjadinya kaheksia dan progresi kaheksia (White, 2017)

Ekspresi IL-6 yang berlebih pada penderita kanker menyebabkan disfungsi multi-sistem yang meningkatkan pertumbuhan tumor dan terjadi kaheksia. Sel tumor dan aktivasi respon imun meningkatkan sirkulasi IL-6 yang mengawali reaksi

berantai. Jaringan menjadi resisten terhadap insulin yang dapat disebabkan oleh hiperlipidemia dari lipolisis jaringan adiposa yang berlebih dan disfungsi metabolismik pada otot rangka. Hal tersebut memaksa hati memproduksi keton untuk

persediaan energi untuk jaringan vital termasuk otak dan jantung. Pada waktu yang sama, IL-6 dapat menginduksi hipermetabolisme dari jaringan adiposa untuk memastikan adanya produksi keton yang adekuat. Hati menghasilkan keton selama energi rendah/resisten terhadap insulin, namun tingginya kadar IL-6 mensupresi produksi keton hepatis melalui penghambatan PPAR- $\alpha$  yang menyebabkan rantai metabolisme IL-6 juga dapat meningkatkan anoreksia, defisiensi kalori. Hipermetabolisme akan menyebabkan eksaserbasi rantai metabolisme dan menyebabkan sekresi glukokortikoid dari adrenal. Defisiensi kalori yang terjadi terus menerus dan peningkatan kadar glukokortikoid mempercepat progresi kaheksia melalui supresi anabolik steroid, sinyaling atropik langsung di otot skeletal dan resensi insulin sistemik. Kemudian, peningkatan glukokortikoid menekan fungsi imun menyebabkan kapasitas yang terbatas dari host untuk memperlambat pertumbuhan tumor (White, 2017).

Peningkatan termogenesis pada kanker dapat terjadi karena “browning” jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*, WAT). Sel adiposa coklat (*brown adipose tissue*, BAT) membakar glukosa dan lipid untuk menghasilkan panas meggantikan ATP. IL-6 merupakan sitokin yang berperan dalam aktifitas BAT. Aktifitas sel tersebut meningkatkan pelepasan energi seluruh tubuh dan menyebabkan penurunan berat badan. Pada penderita kanker, aktifitas sel tersebut sangat merugikan (White, 2017).

### 2.3 Body Mass Index (BMI)

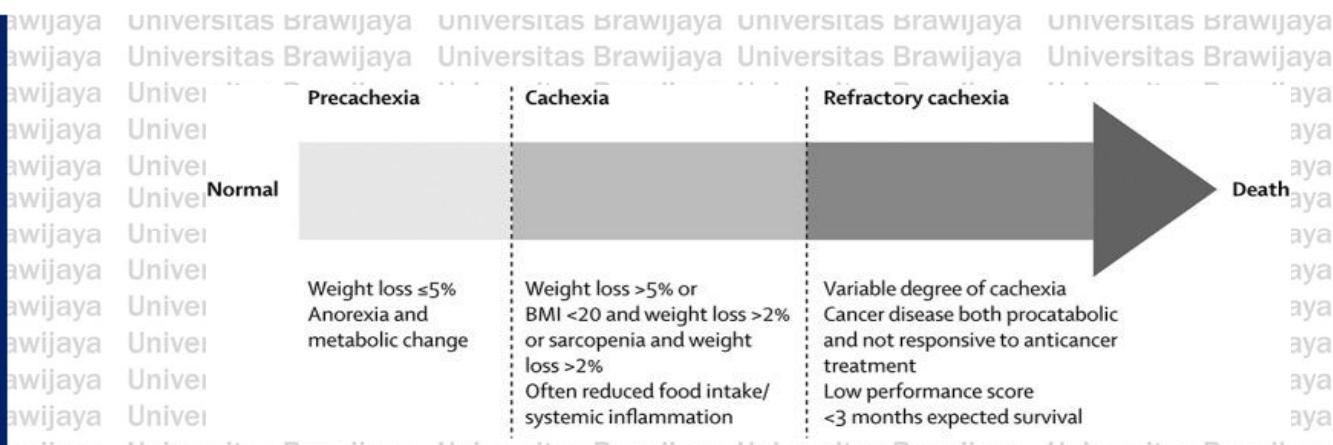
Pada kaheksia terjadi *unstoppable skeletal muscle and fat storage wasting*, yaitu terjadi mobilisasi nutrisi secara langsung baik lipid maupun asam amino dan secara tidak langsung adanya mobilisasi glukosa hasil dari glukoneogenesis di hati, menuju tumor melalui pembuluh darah. Selain itu, adanya resistensi insulin dan IGF-1 serta *browning* jaringan lemak, juga menyebabkan peningkatan *energy expenditure* atau pengeluaran energi dan pembentukan panas, meskipun dalam

kondisi istirahat (Porporato, 2016). Browning jaringan lemak berkaitan dengan peningkatan ekspresi *uncoupling protein 1* (UCP1), yang menyebabkan respirasi uncouple dimitokondria yang menyebabkan termogenesis dan mengantikan sintesis ATP, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan mobilisasi lemak dan energi expenditure (Petruzzelli et al., 2014). Hilangnya berat badan terjadi karena adanya ketidakseimbangan energi yang negatif dan adanya perubahan pada komposisi tubuh individu. Berat badan yang normal dapat dicapai jika terjadi keseimbangan antara energi yang masuk dan energi yang dikeluarkan (*energi expenditure*) (Heymsfield et al., 2011).

Pengukuran masa tubuh (BMI) merupakan parameter antropometri yang umum dan mudah diukur namun memberikan informasi yang penting dalam pengkajian dan menentukan prognosis pasien (Lainscak et al., 2011). Penurunan berat badan >5% pada 12 bulan terakhir atau BMI <20kg/m<sup>2</sup>, yang disertai adanya penyakit kronis, dan setidaknya terdapat tiga faktor yang meliputi : hilangnya massa otot, astenia, dan hilangnya lemak tubuh merupakan tanda kaheksia.

Selain itu pemeriksaan laboratorium pada pasien kaheksia akan didapatkan albumin <3,2 g/dl atau terjadi peningkatan parameter inflamasi seperti IL-6 >4,0 pg/ml atau C-reactive protein >5.0 mg/l (Tuca et al., 2013). Sedangkan kondisi pre-kaheksia ditandai dengan kehilangan BB > 1kg namun < 5% BB dalam waktu 6 bulan terakhir, kadar C-reactive protein ≥8.0 mmol/l dan hilangnya nafsu makan (Muscaritoli, Aversa, & Lucia, 2014).

Body Mass Index (BMI) dan penurunan berat badan merupakan faktor utama yang harus dikaji pada kaheksia (Vagnildhaud et al., 2017). Nilai BMI juga terkait dengan perkembangan kaheksia, seperti pada gambar 2.6



**Gambar 2.6. Hubungan antara nilai BMI dan perkembangan kaheksia**

Seiring perkembangan kaheksia, terjadi penurunan berat badan dan BMI (Fearon et al., 2011)

Perhitungan BMI dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien yang

beresiko memiliki prognosis yang buruk. BMI berkaitan dengan kelangsungan

hidup penderita kanker. Hasil BMI yang optimal memiliki resiko terendah dibanding

BMI yang rendah maupun overweight. Dengan demikian tenaga kesehatan dapat

memberikan terapi yang tepat untuk mencegah *wasting syndrome* dan

memperbaiki prognosis (Lainscak et al., 2011).

Adapun rumus perhitungan BMI (Jeyabalan, 2013) adalah :

$$\text{BMI (Body Mass Index)} = \frac{\text{Berat Badan (BB) (dalam kg)}}{\text{Tinggi badan (m)}^2}$$

Hasil pengukuran BMI dikategorikan menjadi Severe underweight jika  $\text{BMI} < 16$

$\text{kg/m}^2$ , sampai dengan obesitas kelas III jika  $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (WHO et al., 2002)

seperti pada tabel 2.3.

**Tabel 2.3 Klasifikasi BMI**

Severe underweight jika  $BMI < 16 \text{ kg/m}^2$ , dan obesitas tertinggi jika  $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (WHO et al., 2002)

Classification	BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
	Cut-off points
Severe Underweight	<16
Moderate Underweight	16.0-16.9
Mild Underweight	17.0-18.49
Normal range	18.50 – 24.9
Overweight	$\geq 25.00$
- Pre obese	25-29.9
Obese	$\geq 30.00$
- Obesity class I	30-34.9
- Obesity class II	35-39.9
- Obesity class III	$\geq 40.00$

## 2.4 Komposisi Tubuh

Komposisi tubuh mencerminkan asupan gizi seseorang, penurunan dan

kebutuhan nutrisi dari waktu ke waktu. Kurang nutrisi, seperti hilangnya *fat-*

*free mass* (FFM) berhubungan dengan penurunan kelangsungan hidup, kondisi

klinis dan kualitas hidup yang buruk, maupun adanya peningkatan toksisitas akibat

terapi kanker. Pengukuran komposisi tubuh memungkinkan pemantauan

efektifitas terapi nutrisi, penyesuaian pilihan beberapa terapi spesifik dan evaluasi

keampuhan dan toksisitas terapi. Metode pemeriksaan komposisi tubuh yang

mudah dan terintegrasi dengan rutinitas perawatan dapat digunakan untuk

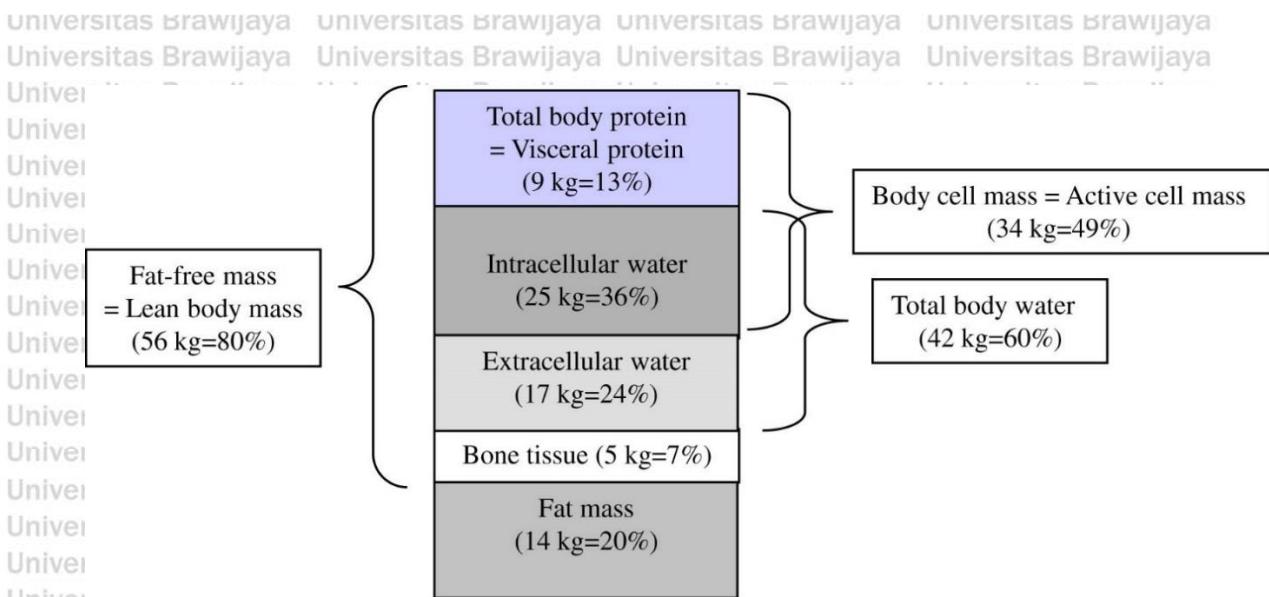
penilaian status nutrisi awal dan *follow up* status nutrisi pasien yang objektif.

Pemeriksaan komposisi tubuh dapat berkontribusi pada penurunan morbiditas

akibat kurang nutrisi, peningkatan kualitas hidup dan penurunan biaya perawatan yang terkait terapi nutrisi (Thibault *et al.*, 2012). Tujuan utama pemeriksaan komposisi tubuh di klinik adalah untuk mengevaluasi status nutrisi dengan mengukur *fat-free mass* (FFM) dan *fat mass* (FM). Pemeriksaan tersebut direkomendasikan baik dirumah sakit maupun pasien di komunitas (Kondrup *et al.*, 2003). Analisis *bioimpedance* merupakan salah satu metode untuk mengestimasi kompartemen tubuh pada studi nutrisi, kedokteran olah raga dan mengevaluasi kadar hidrasi, massa lemak, dan massa tubuh non lemak baik pada orang sehat maupun sakit. Massa lemak, massa tubuh non lemak atau FFM, termasuk massa otot skeletal, merupakan kompartemen tubuh yang dapat diprediksi dan dianalisis menggunakan teknik *bioimpedance* (Khalil *et al.*, 2014)

*Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA) merupakan metode *bioimpedance* yang mudah digunakan, tidak invasif dan teknik yang dapat dilakukan berulang untuk mengevaluasi perubahan komposisi tubuh. BIA telah divalidasi untuk menilai komposisi tubuh dan status nutrisi di beberapa populasi pasien termasuk kanker.

Analisis *bioimpedance* dalam praktek kesehatan berkontribusi dalam memperkirakan kompartemen tubuh untuk menilai perubahan secara reguler pada status nutrisi pasien baik di rumah sakit maupun di masyarakat. Sebagian besar metode yang digunakan untuk menilai komposisi tubuh antara lain BMI dan teknik *skin fold*. Analisis *bioimpedance* dapat mengestimasi FM dan FFM selain cairan tubuh total dan spesifik yang sangat membantu untuk menentukan prognosis penyakit (Kyle *et al.*, 2004).



**Gambar 2.7 Nilai rata - rata kompartemen komposisi tubuh manusia.**

Sebagai contoh pada subjek manusia sehat dengan BB 70 kg, setiap kompartemen tubuh memiliki prosentase yang berbeda (Kyle *et al.*, 2004).

Pada penyakit akut maupun kronis, komposisi tubuh dapat mengalami perubahan seiring dengan waktu seperti tabel 2.4. Penurunan FFM berkaitan dengan hilangnya massa lemak yang penting, yang berlanjut seiring dengan durasi *undernutrisi* (Thibault *et al.*, 2012).

**Tabel 2.4 Prosentase kehilangan berat badan dan protein**

Hubungan antara Penurunan Berat Badan dan Kehilangan Protein Total (Thibault *et al.*, 2012)..

Body weight loss (%)	Protein loss (%)
5	11.2–16.8
10	15.2–20.8
15	19.2–24.8
20	23.0–29.0
25	26.8–33.2

Gangguan fisiologis berhubungan dengan hilangnya protein tergantung pada berat awal dan fat-free mass. Hilangnya berat badan lebih dari 20%, hilangnya protein menjadi tidak signifikan (Thibault *et al.*, 2012).

## 2.5 Teori Akupunktur

Di Indonesia, penggunaan terapi komplementer dan alternatif mencapai 40% dari jumlah penduduk (Karningsih *et al.*, 2014). Banyaknya penggunaan terapi tersebut secara umum didorong adanya pencarian terapi yang dianggap lebih sesuai dengan nilai-nilai seseorang, keyakinan dan orientasi filosofis terhadap kesehatan dan hidupnya (Spadacio & Barros, 2008). Selain itu penyelenggaraan terapi komplementer dan alternatif di institusi kesehatan di Indonesia didukung oleh kebijakan pemerintah dengan diterbitkannya Keputusan Menteri Kesehatan No. 1076/Menkes/SK/2003 tentang pengobatan tradisional dan Peraturan Menteri Kesehatan No.1109/Menkes/PER/IX/2007 tentang penyelenggaraan terapi komplementer dan alternatif di fasilitas pelayanan kesehatan.

Terapi komplementer dan alternatif merupakan suatu tindakan, prosedur dan produk yang digunakan bersamaan dengan pengobatan konvensional (Robles *et al.*, 2017). Diantara pasien kanker, terapi komplementer dan alternatif lebih sering digunakan oleh pasien kanker payudara, yaitu sekitar 45% dari semua penderita. Lebih dari 50% percaya bahwa penggunaan terapi komplementer dan alternatif bisa mencegah kambuhnya kanker, berperan aktif dalam pemulihan, dan membantu untuk mengelola stres. Terapi herbal dan akupunktur merupakan terapi yang paling populer pada pasien kanker (Liao *et al.*, 2013).

Beberapa teori yang dapat menjembatani konsep akupunktur berdasarkan kedokteran China dan kedokteran barat antara lain :

### 2.5.1 Teori Jaringan Ikat (*Connective Tissue Theory*)

Hubungan antara titik akupunktur dan meridian ke area jaringan ikat dibuktikan dengan adanya daya tarik antara jarum dengan kolagen pada jaringan ikat subkutan. Pemberian manipulasi atau pergerakan pada jarum akupunktur menyebabkan sinyal elektro kimia melalui area atau bidang jaringan ikat. Jika

manipulasi diperpanjang atau ditingkatkan intensitasnya, torsi jaringan-jarum lebih intensif yang kemudian terjadi penyebaran respon. Setelah jaringan dilakukan manipulasi, akan terjadi perubahan arsitektur yang berkepanjangan pada jaringan setelah dilakukan penarikan jarum. Torsi jaringan disebut sebagai *needlegrasp*. Tipe respon tersebut menjelaskan daya *de qi* atau adanya *qi* (Langevin & Yandow, 2002). Langevin & Yandow (2002) pada penelitiannya menentukan *needle grasping* dengan mengukur kekuatan penarikan pada jarum dengan manipulasi. Hal tersebut merupakan respon terapeutik yang dapat diukur pada akupunktur. Area jaringan ikat juga berhubungan dengan berbagai area akupoint seperti meridian *yin* dan *yang* tangan. Meridian *yin* berada pada bagian jaringan ikat yang masuk dan dalam sedangkan meridian *yang*, berada di area dangkal dan superfisial. Penusukan jarum pada akupoint, akan menghubungkan eksternal ke internal tubuh (Langevin & Yandow, 2002).

### 2.5.2 Teori Mekanotransduksi Lokal

Pada tahun 1961, Niboyet, seorang dokter Perancis menuliskan pada tesisnya bahwa titik akupunktur memiliki resistensi yang lebih rendah dibanding pada area sekitarnya. Normalnya, kulit yang kering mempunyai resistensi sekitar 200.000 – 2juta ohm. Pada titik akupunktur resistensinya menurun menjadi sekitar 50.000 ohm. Selain itu, terjadi dinamika alami pada titik akupunktur. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya perbedaan konduktifitas antara titik akupunktur dan non akupunktur pada pasien yang mengalami nyeri kronis. Pada orang yang sehat, resistensi pada akupoint memiliki resistensi yang sama dengan non akupoint.

Pada orang yang sakit kronis, akupoint transit dari fase laten (jaringan sehat) menuju fase pasif (lembut atau jaringan sensitif) yang dapat diprediksi urutan dan lokasinya. Area akupoint yang sensitif tersebut menjadi lebih luas pada orang yang

sakit kronis, memiliki konduktivitas listrik yang lebih tinggi dan resistensi rendah (Ma *et al.*, 2005). Akupunktur menimbulkan trauma atau lesi pada jaringan yang menstimulasi beberapa mekanisme dalam tubuh. Manipulasi meningkatkan penyembuhan jaringan melalui efek biomekanik, vasomotor dan efek neuromodulator pada interstisial jaringan ikat (Langevin *et al.*, 2002). Ketika jarum akupunktur diinsersikan pada jaringan tubuh, terjadi mekanisme deformasi. Untuk merespon deformasi tersebut, sel membentuk kaskade seluler dan molekuler, sel berkontraksi dan bermigrasi, pelepasan autokrin *growth factor*, dan aktivasi jalur sinyal intraseluler dan ikatan protein nuklear yang meningkatkan transkripsi gen spesifik, menyebabkan perubahan miliar ekstraseluler pada jaringan sekitar jarum dan akhirnya meningkatkan penyembuhan lokal. Efek tersebut bisa menyebar ke jaringan ikat yang lebih jauh dan begitu juga efek penyembuhan yang meluas (Langevin *et al.*, 2006).

Akupunktur dapat mengaktifkan mekanisme *self-healing*, melalui beberapa mekanisme antara lain homeostasis, menimbulkan efek anti-inflamasi dan regenerasi jaringan dan memodulasi nyeri. Sinyal mekanik diproduksi oleh manipulasi jarum yang menghasilkan efek penyembuhan fisiologis. Setelah jarum dicabut, lesi akibat penusukan jarum akupunktur secara terus menerus menstimulasi tubuh sampai lesinya sembuh (Ma, 2007).

### 2.5.3 Teori Neurohumoral

Berdasarkan teori neurohumoral, efek analgesik akupunktur dapat dijelaskan dengan adanya tindakan akupunktur menyebabkan produksi substansi opiate antisakit (*painkiller*) seperti endorfin, enkefalin dan dynorfin serta neurotransmitter lain, serotonin dan noradrenalin, yang dilepaskan di sinap yang merupakan titik penghubung saraf (Cabýoglu *et al.*, 2006).

Otak dan sistem imun membentuk jaringan dua arah melalui jalur neurohumoral. Hal tersebut berdasarkan adanya serat saraf C yang tidak bermielin jika distimulasi menyebabkan sitokin proinflamasi tachykinin menginduksi vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Sinyal inflamasi ditransmisikan sepanjang saraf vagus aferen menuju otak yang selanjutnya memicu jalur sekresi sitokin, menyebabkan interaksi langsung sel saraf dengan sel imun atau secara tidak langsung melalui aksis neuroendokrin adrenal. Pada akhirnya menyebabkan penurunan respon proinflamasi dan peningkatan sitokin antiinflamasi seperti sekresi ACTH melalui kompleks vagal dorsal. Keduanya mengaktifkan jalur anti inflamasi humorai (Kavoussi & Ross, 2007).

Penelitian tentang saraf vagus dan limpa dapat membuktikan hubungan antara teori biomedik dengan teori tradisional China. *Parasympathetic nervous system* (PNS) mengatur regulasi sitokin proinflamasi dan respon inflamasi somatik. Aktifitas eferen dari saraf vagus menyebabkan respon *acetylcholin* (ACh) yang menghambat respon proinflamasi. Studi yang memaparkan bahwa stimulasi listrik pada saraf vagus eferen memblok sintesis TNF. Meridian limpa/perut berhubungan dengan jalur saraf vagus. Saraf vagus merupakan salah satu saraf kranial terpanjang dan berperan penting pada PNS. Limpay dan perut berperan penting pada fisiologi dan patologi ilmu tradisional China (Kavoussi & Ross, 2007).

#### 2.5.4 Teori Gate Control

Sinyal nyeri ditransmisikan melalui sumsum tulang belakang menuju korteks sensory di otak, dimana rasa nyeri diterima. Sinyal nyeri pada kulit di teruskan ke sumsum tulang belakang melalui serat saraf C. Stimulus akupunktur pada kulit dan otot dirubah menjadi impuls, yang ditransmisikan oleh serat saraf yang lebih besar, dan bermielin. Oleh karena itu penusukan jarum akupunktur menginduksi sensasi yang berbeda seperti hangat, berat dan kesemutan, tidak seperti stimulus nyeri. Selain itu sensasi tersebut sering kali disertai relaksasi fisik.

dan mental. Impuls yang dihasilkan akupunktur diteruskan melalui saraf A $\delta$  yang menyebabkan pelepasan sitokin antisakit pada tubuh. Mekanisme tersebut dinamakan *gate control theory*. Pada teori tersebut, *gate keeper* pada substansia gelatinosa di sumsum tulang belakang, mengontrol impuls yang melewatinya. Sinyal nyeri ditransmisikan sebagai peringatan apa yang sedang terjadi, namun tidak terjadi terus menerus. *Gate keeper* dapat pengaruh oleh akupunktur dan menghentikan sinyal nyeri dengan menstimulasi produksi enkefalin dan dynorfin di sumsum tulang belakang. *Gate keeper* diaktifkan dan dihentikan dengan ekstrastimulasi jarum akupunktur. Stimulus dari akupunktur menginduksi impuls sepanjang serat A $\delta$  selama jarum diinsersikan. Sekresi  $\beta$ -endorfin di darah oleh pituitari menurunkan rasa sakit.  $\beta$ -endorfin tersebar diseluruh tubuh, menyebabkan rasa nyaman dan menurunkan sensasi nyeri (Wong & Shen, 2010).

### 2.5.5 Teori Inhibisi Post-Synaptik

Disamping menyebabkan produksi opiat di sumsum tulang belakang, akupunktur juga mempengaruhi proses di otak. Stimulasi akupunktur mempengaruhi *rafe nuklei* di *periaqueductal grey matter*, yang memproduksi serotonin. Kegagalan penghambatan di *rafe nuklei* menginduksi impuls turun menuju sumsum tulang belakang yang merupakan tempat pertama adanya sinyal nyeri dan serotonin serta noradrenalin dilepaskan untuk menurunkan stimulus nyeri. Hal tersebut disebut sebagai *postsynaptic inhibition*. Prinsip feedback negatif juga terjadi pada rasa sakit yang hebat. Impuls nyeri menstimulasi dan memblok sensasi nyeri. Dengan cara tersebut, tubuh melindungi diri sendiri pada situasi stress akut dan nyeri yang ekstrim untuk pertahanan hidup. Disumsum tulang belakang, sensasi nyeri diterima oleh sel di *dorsal horn* dan diteruskan ke otak. Di thalamus dan kortek serebral, terjadi kesadaran adanya rasa nyeri. Selain itu, jalur desenden dari otak dapat menurunkan atau menghilangkan beberapa bentuk rasa nyeri (Wong & Shen, 2010).

### 2.5.6 Teori Sistem Saraf Otonom

Selain efektif melepaskan substansi saraf, akupunktur juga berperan meredam ‘*fight-and-flight*’ disistem saraf simpatik dan berpengaruh baik pada ‘*rest-and-digest*’ sistem saraf parasimpatik pada hewan yang stres. Akupunktur dapat mengambat sistem saraf simpatik dan mengaktifkan sistem parasimpatik. Sistem saraf simpatik normalnya diaktifkan saat kondisi bahaya dan stres, sedangkan sistem saraf parasimpatik menenangkan tubuh, seperti menurunkan frekuensi jantung, tekanan darah, ketegangan otot dan aktifitas otak. Selain itu juga membantu selama masa *recovery*. Dengan demikian akupunktur menyebabkan relaksasi tubuh (Wong & Shen, 2010).

Nitrit Oksida (NO), merupakan molekul terkecil yang diproduksi sintesis NO (NOS). Stimulasi titik zusanli (ST-36) dengan menggunakan elektroakupunktur pada tikus menyebabkan pelepasan NOS di otak (Ma *et al.*, 2005). NO dengan konsentrasi tinggi di *nucleus tractus solitarius* otak, menurunkan aktifitas simpatik tubuh dan mengakibatkan penurunan tekanan darah. Sehingga bisa dijelaskan bahwa akupunktur pada ST36 dapat menurunkan tekanan darah melalui NO yang diproduksi oleh NOS di otak. Elektrokupunktur pada titik ST36 juga menginduksi efek analgesi (de Medeiros *et al.*, 2003).

### 2.5.7 Teori Singularitas Morfogenik

Akupunktur tidak hanya digunakan untuk mengurangi nyeri. Namun akupunktur juga dapat meregulasi dan memperbaiki proses lain dalam tubuh. Sesuai dengan teori kedokteran China, sinyal akupunktur ditransmisikan dari titik akupunktur melalui meridian menuju organ dalam. Stimulasi konvensional pada saraf biasanya menghasilkan efek searah, sebagai contoh stimulasi saraf vagus menyebabkan penurunan denyut jantung dan opioid menghambat motilitas usus. Namun tidak demikian pada akupunktur, dimana tindakan akupunktur pada Neiguan (PC6) berfungsi mengatasi bradikardia maupun tachikardia. Akupunktur

pada ST36 dapat digunakan untuk mengatasi diare maupun konstipasi (Wong & Shen, 2010). Namun demikian teori neurohumoral tidak dapat menjelaskan lokasi titik akupunktur dan keberadaan meridian, karena ilmu akupunktur tidak semua berdasar pada anatomi kedokteran barat. Selain itu telinga tidak memiliki koneksi saraf dengan sumsum tulang belakang, namun memiliki kepadatan yang tinggi untuk titik akupunktur.. Terdapat beberapa studi tentang efektifitas akupunktur di telinga. WHO menetapkan telinga memiliki 43 titik akupunktur yang berefek terapi, 10% dari titik akupunktur di seluruh tubuh (Wong & Shen, 2010).

Teori singularitas morfogenik menjelaskan tentang efek dari akupunktur. Ide dasar teori tersebut adalah titik akupunktur dan meridian merupakan bagian dari sistem kontrol pertumbuhan, sistem komunikasi fisik yang pertama pada saat embrio. Sistem kontrol pertumbuhan mengarah pada perkembangan embrionik, disamping pembentukan genetik. Setiap sel memiliki tempat sendiri dan berfungsi dalam perkembangan janin, komunikasi antar sel merupakan hal yang sangat penting (Wong & Shen, 2010).

## 2.6 Akupunktur

### 2.6.1 Titik Akupunktur

Beberapa praktisi kesehatan kedokteran barat menyatakan bahwa titik akupunktur merupakan *trigger point*. Hal tersebut bedasarkan tindakan penanganan nyeri dengan *trans-cutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) yang merupakan prosedur yang memiliki konsep yang beririsan antara teori kedokteran barat dan timur (MacPherson et al., 2016).

Beberapa ilmuwan meyakini bahwa akupoint memiliki susunan elektrik yang unik.

Studi pada 28 orang dewasa yang sehat, terbukti bahwa terdapat penurunan impedansi atau resistensi elektrik pada akupoint di meridian usus besar (*Large Intestine*, LI). Selain itu, akupoint di meridian usus besar berhubungan dengan peningkatan echogenisitas *untrasound* yang disebabkan adanya kolagen. Sekitar

80% akupoint berada pada *facial plane*, dimana insersi dan manipulasi jarum pada akupoint menyebabkan stress jaringan area akupoint. Meskipun akupoint memiliki resistensi elektrik yang rendah dan berhubungan dengan adanya kolagen, namun bukan berarti bahwa akupoint dapat dibedakan berdasarkan karakteristik elektriknya. Resistensi elektrik pada kulit tergantung pada ketebalan kulit, integritas stratum korneum, dan derajat hidrasinya. Selain itu juga tergantung pada ukuran dan bentuk elektroda dan teknik lain yang digunakan untuk menentukan letak akupoint (Minelli et al., 2017).

Terlepas dari pembuktian karakteristik titik akupoint, pemberian akupunktur dapat memodulasi aktivitas otak, yang dapat dibuktikan dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *positron emission tomography* (PET). Pemberian akupunktur pada titik tertentu meningkatkan sinyal di area otak untuk persepsi nyeri, yang dapat dideteksi dengan MRI (Minelli et al., 2017).

## 2.6.2 Mekanisme Kerja Akupunktur

Menterjemahkan teori akupunktur ke dalam paradigma kedokteran barat merupakan hal yang rumit. Penelitian pada hewan dan *ex vivo* menunjukkan bahwa akupunktur merangsang pelepasan berbagai molekul, mungkin melalui mekanotransduksi, yang merupakan proses yang kompleks dimana sel menterjemahkan rangsangan mekanik menjadi sinyal biokimia yang memodulasi respon sel (Minelli et al., 2017).

Konsep dasar pengobatan tradisional China meliputi energi vital tubuh (*qi*), yang bersirkulasi tidak hanya melalui meridian yang berada dibawah kulit namun juga bersirkulasi dalam pumbuluh darah. *Qi* masuk kedalam organ dan jaringan, dan mempengaruhi proses fisiologis dalam tubuh. Kondisi sehat merupakan kondisi harmonis atau keseimbangan, tidak ada hambatan aliran *qi*, dan kondisi menjadi sakit ketika terjadi hambatan aliran *qi*. Sehat juga didefinisikan sebagai kondisi seimbang antara *yin* dan *yang* tubuh. Faktor-faktor yang dapat

berpengaruh terhadap aliran *qi* antara lain kondisi emosional seperti kecemasan, sedih, status nutrisi, cuaca, faktor keturunan, infeksi dan trauma. Dengan adanya insersi jarum akupunktur dimaksudkan untuk memperbaiki keseimbangan *yin* dan *yang* yang tubuh, antara fisik maupun emosi individu dan meningkatkan aliran dan kualitas energi. Aktivasi tambahan dapat dilakukan melalui manipulasi jarum atau stimulasi elektro dengan frekuensi yang berbeda (Zijlstra *et al.*, 2003).

Awalnya, insersi dan manipulasi jarum akupunktur pada akupoint menyebabkan respon biokimia yang ditandai adanya perubahan arsitektur jaringan ikat. Akupunktur juga menyebabkan reorganisasi sitoskeleton fibroblast beberapa sentimeter sekitar jarum. Dengan demikian, sitoskeleton berperan sebagai mekanotranduser, yang memodulasi fungsi sel, meregulasi homeostatis matriks ekstraseluler dan mensekresi beberapa molekul (Bouffard *et al.*, 2008).

Bukti tentang efek lokal akupunktur berasal dari studi Park *et al* (2014), yang menunjukkan bahwa insersi jarum akupunktur menyebabkan aktivasi *extracellular signal-regulated protein kinase* (ERK) di keratinosit epidermis dan fibroblast di dermis pada kulit tikus yang diisolasi 1 jam setelah akupunktur. ERK dapat diakifkan dengan cepat oleh stimulus mekanik dan mengatur beberapa fungsi seluler yang penting. Respon biomekanik yang lain akibat insersi jarum di beberapa akupoint pada tikus menunjukkan adanya degranulasi sel mast, yang banyak terdapat di akupoint (Park *et al.*, 2014).

Beberapa studi juga mengungkapkan bahwa akupunktur menyebabkan pelepasan  $\beta$ -endorfin endogen dan enkefalin, yang menyebabkan efek analgesia melalui ikatan dengan reseptor opioid subtipe gamma (Han, 2004). Di sistem saraf perifer,  $\beta$ -endorfin menghambat pelepasan SP, yang merupakan peptida algogenik poten. Di sistem saraf pusat, opioid endogen menghambat pelepasan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), menyebabkan peningkatan produksi dopamin, yang menurunkan persepsi nyeri. Pada penderita nyeri kronis pada pasien

fibromyalgia, hasil PET menunjukkan bahwa akupunktur menyebabkan peningkatan jangka pendek dan jangka panjang ketersediaan  $\mu$ -opioid di area yang terlibat proses nyeri seperti kaudatus, thalamus, cingulate, insula dan amigdala. Hal tersebut menekankan bahwa adanya keterlibatan opioid endogen dan reseptornya di beberapa efek tindakan akupunktur (Harris *et al.*, 2009).

### 2.6.3 Akupunktur sebagai Antiinflamasi

Akupunktur telah digunakan secara luas untuk mengatasi nyeri. Namun demikian, akupunktur memiliki peran penting dalam penanganan berbagai penyakit infeksi seperti asma, rinitis, infeksi pencernaan dan osteoarthritis sendi perifer. Studi pada tikus model infeksi, membuktikan secara signifikan bahwa elektroakupunktur dapat menghambat proses inflamasi melalui beberapa jalur sinyaling. Peran akupunktur sebagai anti-inflamasi, melalui penghambatan jalur sinyaling JAK-STAT, NF- $\kappa$ B DAN MAPK (Shu *et al.*, 2016).

Pemeriksaan sebelumnya membuktikan bahwa pada serum wanita yang sehat tidak didapatkan TNF- $\alpha$ , namun kadarnya akan mengalami peningkatan pada penderita kanker payudara. Dimana kadar TNF- $\alpha$  yang rendah, terdapat pada serum wanita yang mengalami hiperplasia sel payudara dan mulai meningkat pada serum wanita dengan kanker payudara primer (Martinez *et al.*, 2017). Pada penelitian hewan coba dengan kanker hati yang mengalami kaheksia didapatkan bahwa reseptor TNF- $\alpha$  pada otot rangka maupun jaringan adiposa mengalami peningkatan dan berhubungan dengan terjadinya *muscle wasting* selama perkembangan tumor (Figueras *et al.*, 2005).

Studi pada tikus model inflamasi didapatkan adanya pengaruh akupunktur terhadap kadar sitokin TNF- $\alpha$  diserum. Pemberian terapi akupunktur manual selama 30 menit di titik ST36 pada 60 menit pasca induksi lipopolysaccharide (LPS), setelah 30 menit pasca akupunktur, didapatkan penurunan kadar TNF- $\alpha$  diserum pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol. Selanjutnya

pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  diserum tikus model infeksi pada 90 menit pasca tindakan akupunktur, didapatkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  lebih menurun dan bahkan pada beberapa tikus kadar TNF- $\alpha$  tidak terdeteksi (Lim *et al.*, 2016). Injersi jarum akupunktur menginduksi perubahan pada jaringan disekitar penetrasi jarum. Perubahan di bagian tubuh perifer dapat meningkatkan fungsi tubuh melalui vasodilatasi pada kulit yang disebabkan oleh refleks axon, yang dapat dilihat adanya kemerahan pada kulit. Vasodilatasi tersebut dapat terjadi karena pelepasan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) yang menstimulasi serat A $\delta$  dan serat C. Pelepasan  $\beta$ -endorfin lokal dapat berefek analgesik jangka pendek, sedangkan pelepasan sitokin antiinflamasi berasal dari limfosit dan aktivasi sel sekunder seperti makrofag. Pada area perifer, kadar CGRP berperan sangat penting. CGRP sering kali berperan sebagai pro-inflamasi, namun kadar CGRP yang rendah berperan sebagai anti inflamasi. Selain itu, substasi P juga berperan meregulasi pelepasan CGRP (Zijlstra *et al.*, 2003).

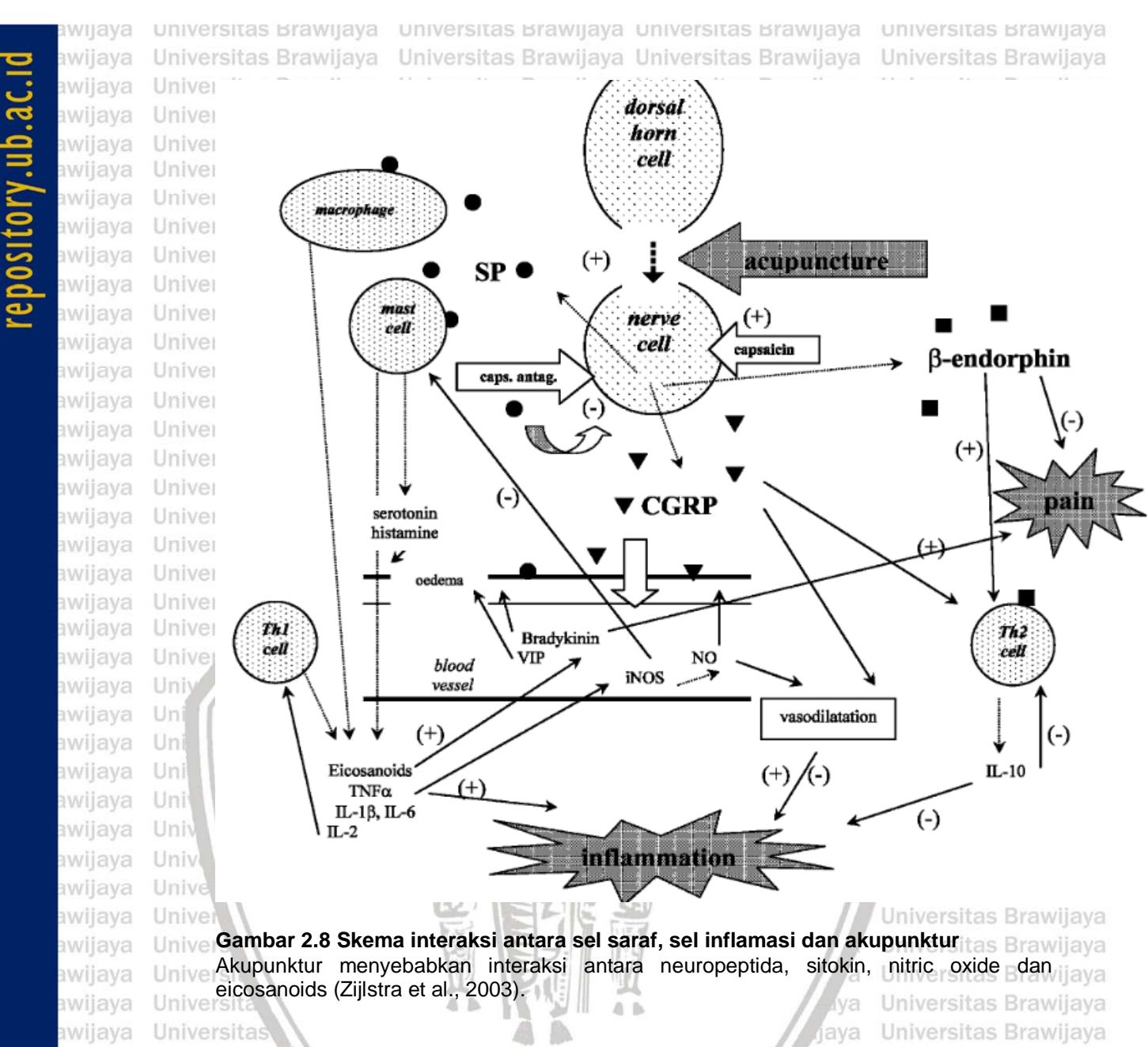
Penusukan jarum akupunktur menimbulkan sinyal yang disalurkan melalui

transmisi cepat yang melibatkan saraf vagus aferen ke *viscerosensori nucleus tractus solitarius* di batang otak dan jalur lambat yang melibatkan sitokin yang berasal dari pleksus choroid dan organ sirkumventrikular yang menyebar ke otak. Respon stres akut yang dihasilkan dari sistem saraf simpatik dimediasi secara langsung oleh interaksi saraf dan sel imun, atau secara tidak langsung oleh *axis neuroendokrin adrenal*. Ikatan katekolamin dengan reseptor  $\beta 2$ -adrenergik diekspresikan pada sel kekebalan tubuh menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-18 serta peningkatan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 yang kemudian mengontrol respon inflamasi. Sinyal juga diteruskan ke hipotalamus dan dorsal vagal kompleks yang menstimulasi pelepasan ACTH, yang selanjutnya mengaktifkan jalur antiinflamasi humoral (Kavoussi & Ross, 2007).

Penusukan jarum akupunktur juga menyebabkan rangsangan sensoris pada serat saraf C yang berada dipermukaan tubuh yang mengakibatkan rangsangan nosiseptor. Hal tersebut menyebabkan pelepasan CGRP, substansi P dan  $\beta$ -endorfin dan sitokin proinflamasi. Pada awalnya substansi P akan mengaktifkan sel mast yang selanjutnya juga merangsang makrofag untuk mensekresikan mediator inflamasi. Selanjutnya sel mast tidak hanya mensekresi serotonin dan histamin, namun juga sitokin seperti TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  dapat merangsang ujung saraf sensori. Aktivasi sel mast dan sel mast sebagai mediator inflamasi diregulasi oleh NO. Makrofag dapat memproduksi sejumlah sitokin dan eicosanoid. Dalam pembuluh darah, CGRP secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan vasodilatasi dan ekstravasasi, peningkatan permeabilitas vaskuler dan marginasi leukosit akibat stimulasi NO, VIP dan bradikinin. Dilatasi tertunda akibat bradikinin, dipengaruhi oleh cyclooxygenase-2 dependent, sedangkan prostaglandin E2 mempengaruhi bradikinin dan menginduksi nyeri. Substansi P meregulasi aktifitas CGRP sebagai vasodilator melalui aksi protease dari sel mast (Zijlstra *et al.*, 2003; Kavoussi & Ross 2007).

Prosedur akupunktur menginduksi proses di perifer yang meningkatkan

fungsi jaringan dan menginduksi penurunan nyeri lokal, melalui mekanisme yang meliputi refleks akson, pelepasan neuropeptida seperti CGRP, peran neuropeptida antiinflamasi seperti substance P, dan pelepasan  $\beta$ -endorfin lokal. Penyembuhan nyeri terkadang terjadi setelah beberapa hari setelah akupunktur, yang disebabkan karena pelepasan  $\beta$ -endorfin yang tertunda dan diperlukan dosis akumulasi yang efektif melalui pelepasan IL-10 (Bonta, 2002).

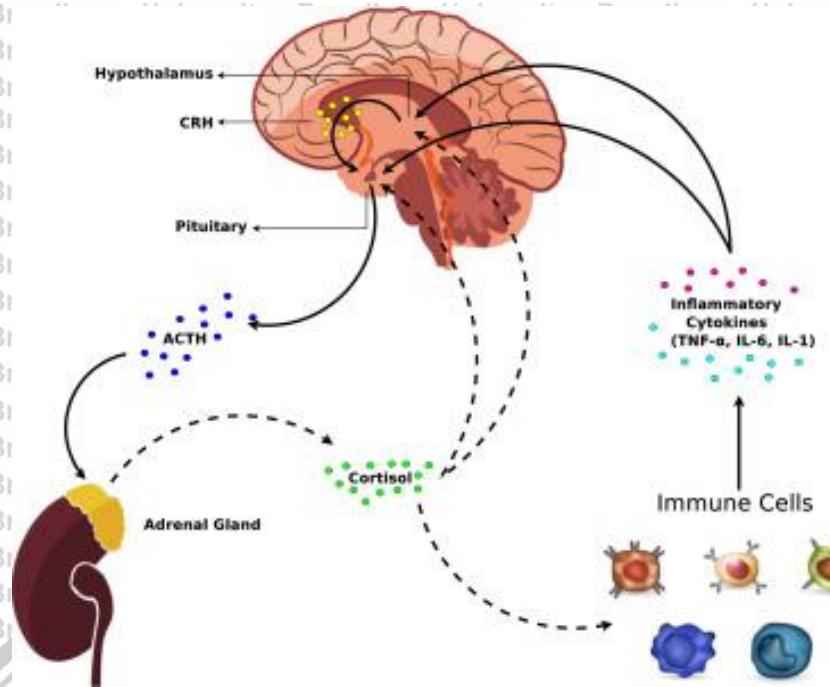


**Gambar 2.8 Skema interaksi antara sel saraf, sel inflamasi dan akupunktur**

Akupunktur menyebabkan interaksi antara neuropeptida, sitokin, nitric oxide dan eicosanoids (Zijlstra et al., 2003).

Kadar CGRP yang tinggi bersifat pro-inflamasi, sedangkan kadar yang rendah bersifat anti-inflamasi. Peran utama substansi P, berupa regulasi umpan balik pelepasan CGRP dari ujung saraf. Pemberian akupunktur dosis rendah atau dilakukan secara manual, dapat menginduksi pelepasan CGRP yang bersifat anti-inflamasi. Dengan demikian akupunktur dapat diaplikasikan beberapa kondisi yang terkait inflamasi (Zijlstra et al., 2003). Berdasar hal tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa akupunktur berefek anti-inflamasi melalui dua jalur utama yaitu *hypothalamus-pituitary adrenal (HPA)* axis dan jalur sympathik dan

parasimpatik (*cholinergic*). Selain itu akupunktur juga dapat menstimulasi ekskresi histamin, sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-10) dan pelepasan neuropeptida (substance P, CGRP, VIP)(Panagiotis et al., 2017). Pada jalur HPA axis, dibuktikan bahwa akupunktur secara signifikan menyebabkan peningkatan ACTH dan peningkatan kadar kortikosteron pada hewan coba yang mengalami inflamasi (Li et al., 2008). Selama injuri, infeksi, penyakit atau infeksi, sistem imun diaktifkan dan melepaskan beberapa kelompok protein yang disebut sitokin, yang berperan sebagai mediator pada respon imun innate. Sitokin inflamasi antara lain TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6 berperan dalam memodulasi efek pada aktivasi *hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)* axis yang menyebabkan kortisol dan hormon glukokortikoid lain dilepaskan oleh kelenjar adrenal. Aktivasi HPA axis, termasuk pelepasan *corticotropin-releasing hormone* (CRH) oleh *paraventricular nucleus* dihipotalamus, menstimulasi produksi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) di lobus anterior kelenjar pituitari. Sekresi ACTH di sirkulasi perifer menstimulasi korteks adrenal, melepaskan glukokortikoid terutama kortisol ke dalam darah. Kemudian glukokortikoid menghambat aktifitas HPA axis melalui umpan balik negatif pada sekresi CRH dan ACTH, seperti pada gambar 2.5 (Malek et al., 2015).



**Gambar 2.9 Skema peran sitokin pada HPA axis.**

Selama infeksi, sitokin proinflamasi diproduksi dan dilepaskan oleh sel imun seperti makrofag, dan limfosit T dan limfosit B. Sitokin tersebut bekerja pada tiga tahap di HPA axis tersebut (hypothalamus, pituitary, dan kelenjar adrenal) dan melalui aktifasi HPA axis, menstimulasi pelepasan glukokortikoid yang kemudian mensupresi produksi dan pelepasan sitokin proinflamasi (Malek et al., 2015).

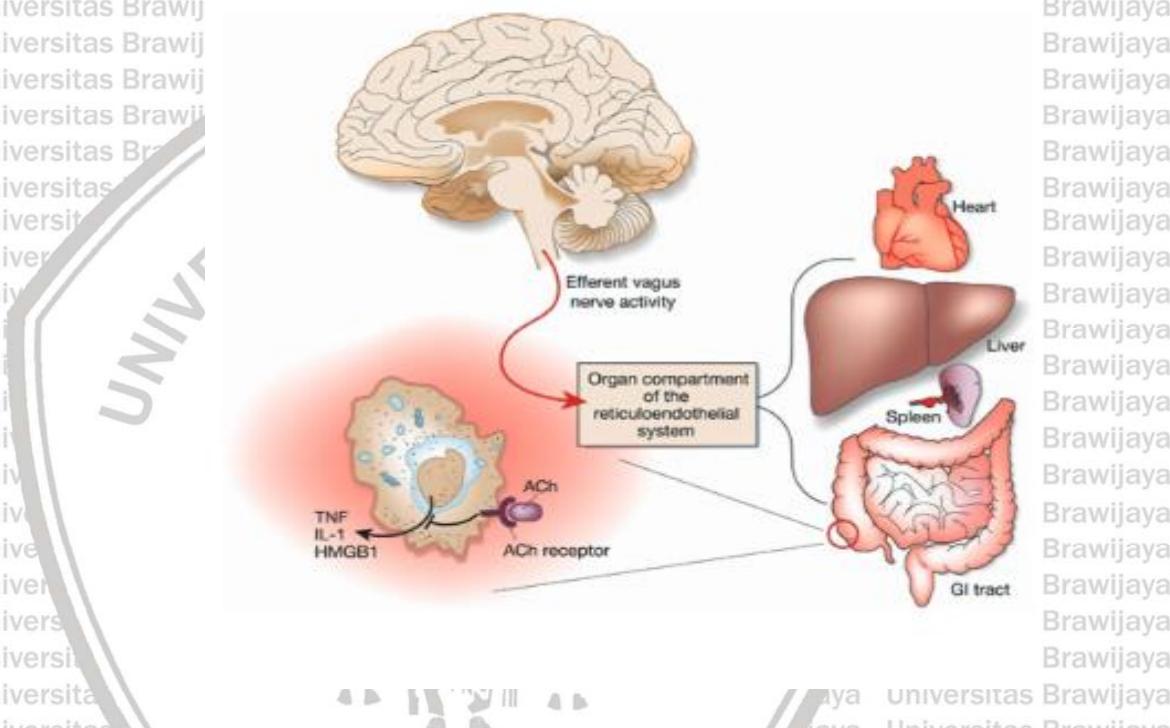
Selain bekerja melalui HPA axis, akupunktur juga dapat berperan sebagai

anti-inflamasi melalui jalur *anti-inflamasi cholinergic*, yang meliputi pelepasan *acetylcholine* dari saraf vagus yang kemudian berikatan dengan *a7-nicotinic receptors* (*a7-nAChRs*) di makrofag yang kemudian menghambat sitokin proinflamasi. Studi sebelumnya membuktikan bahwa elektroakupunktur bilateral

pada akupoint ST36 dapat meurunkan kadar TNF- $\alpha$ , namun tidak berpengaruh pada kadar IL-10. Namun setelah vagotomi servikal bilateral, pemberian

elektroakupunktur pada ST36 tidak dapat menurunkan konsentrasi TNF- $\alpha$ . Sehingga dimungkinkan bahwa akupunktur dapat mengaktifkan jalur antiinflamasi kholinergik (Dzoljic, 2017).

Pada jalur sistem saraf otonom, akupunktur dapat mengaktifkan jalur anti-inflamasi kolinergik melalui aktivasi saraf vagus. Akupunktur dapat menyebabkan innervasi parasimpatik yang dimediasi oleh *acetylcholine* (Ach) yang berikan dengan  $\alpha_7$ -*nicotinic receptors* ( $\alpha_7$ nAChR), yang berfungsi menghambat sintesis sitokin proinflamasi, seperti pada gambar 2.10 (Kavoussi & Ross, 2007).



**Gambar 2.10 Aktifitas eferen saraf vagus**

Aktifitas eferen saraf vagus menyebabkan pelepasan *acetylcholine* (Ach) di sistem organ makrofag, dimana Ach berikan dengan  $\alpha_7$  *nicotinic receptors* pada jaringan makrofag dan menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1, dan HMGB1 (Kavoussi & Ross, 2007).

## 2.7 Akupunktur pada Penderita Kanker Payudara

### 2.7.1 Metode Akupunktur

Lim et al., (2016) mengungkapkan bahwa efek antiinflamasi titik akupunktur melalui jalur saraf vagus. Stimulasi akupunktur secara manual dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  diserum maupun di limpa. Namun sebaliknya pada elektroakupunktur, Akupunktur manual memiliki pengaruh yang lebih ringan.

dibanding elektroakupunktur, dimana akupunktur manual menyebabkan ekspresi c-Fos dengan kadar sedang di *nucleus tractus solitarius (NTS)* dan *dorsal motor nucleus of the vagus nerve (DMV)* dibanding elektroakupunktur. Hal tersebut menunjukkan bahwa akupunktur menyebabkan respon saraf yang spesifik (Lim *et al.*, 2016). Tindakan akupunktur secara manual dan elektroakupunktur dengan frekuensi rendah yaitu 10 Hz yang dapat menghambat inflamasi melalui pengaktifan HPA aksis. Pada hewan coba, EA dengan frekuensi 10Hz secara signifikan dapat menurunkan edema pada tungkai bawah akibat proses inflamasi. Namun sebaliknya penggunaan elektroakupunktur dengan 100Hz tidak berpengaruh pada edema yang dialami hewan coba. Selain itu terdapat perbedaan efek analgesik pada elektroakupunktur frekuensi rendah dan tinggi pada model hewan coba dengan inflamasi yang mengalami nyeri tanpa adanya injuri (Lao *et al.*, 2004). Hans (2003) melaporkan bahwa elektroakupunktur dengan frekuensi rendah menyebabkan pelepasan endorfin, sedangkan elektroakupunktur dengan frekuensi tinggi menyebabkan pelepasan dinorfin. Pada hewan coba inflamasi memperlihatkan bahwa elektroakupunktur pada 100Hz mensupresi rasa nyeri hanya pada 2,5-24 jam pasca infeksi, sedangkan penggunaan elektroakupunktur 10Hz rasa nyeri dapat diturunkan tidak hanya pada fase awal tapi juga menyebabkan perbaikan 5-7 hari berikutnya (Lao *et al.*, 2004). Selain itu pada hewan coba yang dilakukan elektroakupunktur 10Hz terjadi penurunan edema dan peningkatan kadar kortikosteron pada plasma. Tidak demikian dengan elektroakupunktur 100Hz yang tidak berefek pada penurunan edema pada hewan coba. Hal tersebut menunjukkan bahwa efek antiinflamasi terjadi melalui HPA aksis. Efek antiinflamasi pada elektroakupunktur diduga karena adanya stress nonspesifik (*stress induced analgesia; SIA*) akibat intensitas

akupunktur yang menyebabkan otot berkedut saat tindakan elektroakupunktur (Zhang *et al.*, 2005)

### **2.7.2 Pemilihan Titik Akupunktur**

#### **2.7.2.1 Studi MRI pengaruh di otak**

Salah satu mekanisme penting yang mendasari efek terapi akupunktur adalah adanya pengaruh akupunktur pada sistem saraf pusat (Longhurst, 2010).

Stimulasi pada titik yang berbeda pada tubuh menyebabkan respon yang berbeda pada hemodinamik, gambaran MRI dan respon elektrofisiologi saraf. Studi pada gambaran otak menunjukkan bahwa stimulasi pada titik yang berbeda menunjukkan pola yang unik pada otak yang terkait pada penyakit yang spesifik (Choi *et al.*, 2012).

Zhang *et al* (2004) pada studinya mengungkapkan bahwa stimulasi rangkaian akupoint yang berbeda menyebabkan pola aktivasi otak yang berbeda juga. Stimulasi pada akupoint *Zusanli* (ST36) dan *Sanyinjiao* (SP6) digunakan untuk mengobati kelainan viseral, sedangkan stimulasi pada titik *Yanglingquan* (GB34) and *Chengshan* (B57) digunakan untuk mengatasi masalah otot dan tendon. Gambaran MRI menunjukkan, stimulasi pada titik ST36 dan SP6 mengaktifkan korteks frontal orbital dan deaktivasi hipokampus dan parietal BA7, area yang terkait dengan gangguan viseral (Zhang *et al.*, 2004). Selain itu stimulasi pada akupoint *Neiguan* (PC6) menyebabkan aktivasi cerebellum (Choi *et al.*, 2012).

#### **2.7.2.2 Hubungan antara Titik Akupunktur, Meridian dan syaraf**

Berdasarkan *traditional Chinese medicine* (TCM), pemilihan titik akupunktur merupakan hal penting dalam terapi, sebab stimulasi akupoint menyebabkan adanya respon fungsional tubuh yang dapat digunakan untuk mengobati penyakit. Efek terapi dari stimulasi akupoint bekerja melalui 12 meridian utama yang merupakan saluran tempat mengalirnya energi (*qi*). Aliran *qi* yang tidak normal

didalam meridian, berhubungan dengan penyakit pada organ utama dari meridian yang bersangkutan, dan perikanan aliran *qi*, dapat dilakukan melalui stimulasi akupoint yang sesuai (Choi *et al.*, 2012). Berdasar studi morfologi, sebagian besar akupoint berada pada area yang banyak mengandung saraf perifer, pembuluh darah, pembuluh limfatik, reseptor saraf, ujung saraf dan sel mast. Sedangkan meridian berada sesuai dengan lintasan saraf perifer dan pembuluh darah (Zhang *et al.*, 2012). Titik akupunktur berfungsi sebagai sumber sinyal. Sinyal kemudian ditransmisikan melalui meridian menuju organ sasaran. Fungsional keduanya dapat diketahui dengan adanya *de qi*, yaitu rasa nyeri dengan intensitas rendah didaerah titik akupunktur setelah perangsangan. Pembentukan sinyal akupunktur juga dapat terjadi karena adanya aktivitas kanal ion, terutama kanal ion natrium ( $Na^+$ ), kalsium ( $Ca^{2+}$ ) dan kalium ( $K^+$ ). Aktivitas kanal  $Na^+$  dan  $Ca^{2+}$  menyebabkan membran berdepolarisasi sehingga terjadi pembentukan pulsa sebagai sinyal yang diteruskan menuju otak (Soeharsono *et al.*, 2009).

### 2.7.3 Kanker Payudara menurut TCM dan Pemilihan Titik Akupunktur

Dalam pengobatan China, kanker payudara merupakan kondisi patologis yang meliputi adanya gangguan pada *qi*, limfe dan darah. Tindakan pengobatan bertujuan untuk meningkatkan kemampuan tubuh mengeliminasi toksin, meningkatkan sistem imun dan optimalisasi kesehatan *qi* (Staebler, 2011). Berdasar ilmu China, kanker payudara disebabkan oleh gangguan hormonal yang menyebabkan terjadinya *qi* dan darah yang stasis dipayudara, yang menyebabkan terjadinya benjolan. Selain hormonal, faktor diet tinggi gula dan makanan tinggi lemak menyebabkan stasis *phlegm* yang juga menyebabkan terbentuknya benjolan halus dan tumor di payudara. Toksin juga berperan sebagai penyebab kanker payudara. Zat-zat kimia dan karsinogen menyebabkan akumulasi *toxin api* yang menyebabkan stasis *plegm*. Toksin api merupakan suatu kondisi yang

dikarakteristikkan adanya panas, bengkak, nyeri dan adanya pus. Tubuh akan melawan api dengan air. Adanya emosi yang tidak stabil seperti khawatir, over protektif, akan memblok limpa; kemarahan yang terpendam, frustasi, akan memblok hati; terlalu emosional juga menyebabkan terbentuknya api yang akan mengkonsumsi cairan dan menyebabkan stagnasi di payudara. Selain hal diatas, pada wanita yang bekerja berlebihan, dan peningkatan usia juga merupakan penyebab kanker payudara karena adanya statis *qi*, darah dan *yin* tubuh (Staebler, 2011).

Berdasar penyebab dan kondisi tersebut diatas maka diperlukan titik-titik akupunktur yang sesuai. Untuk mengatasi statis *qi* limpa dan darah, meningkatkan respon imun tubuh dan meningkatkan suplay oksigen digunakan titik *Sanyinjiao* (SP6), *Zusanli* (ST36) dan *Hegu* (LI4). Untuk melancarkan aliran *qi* limpa, melembutkan dan menghancurkan benjolan dilakukan akupunktur pada titik *Neiguan* (PC6) dan titik lain yang dilalui oleh meridian limpa dan meridian pencernaan, yaitu SP6, *Dicang* (ST4), *Xuehai* (SP10). Selain itu diperlukan titik yang dapat meningkatkan imunitas, menghilangkan panas dan toksin, selain ST36 adalah titik *Da Zhui* (GV14) dan *Xuan Zhong* (GB39) (Staebler, 2011).

Titik-titik yang digunakan banyak berada dimeridian limpa dan meridian pencernaan. Organ payudara dilewati oleh dua meridian utama yaitu meridian limpa (SP) dan meridian pencernaan (ST). Selain memiliki fungsi yang sesuai dengan sudut pandang kedokteran China, titik-titik tersebut juga terbukti dapat mengatasi masalah pada kanker berdasar perspektif kedokteran barat. Stimulasi pada akupoint GV14 dapat meningkatkan fungsi saraf melalui ekspresi faktor-faktor neurotropik (Liu et al., 2014). Pada pasien kanker payudara, diharapkan akupunktur pada titik GV14 dapat menyeimbangkan fungsi hipotalamus yang mensekresi CRH dan pelepasan ACh dari saraf vagus yang berperan pada dua jalur akupunktur pada proses inflamasi pasien kanker payudara dengan kaheksia.

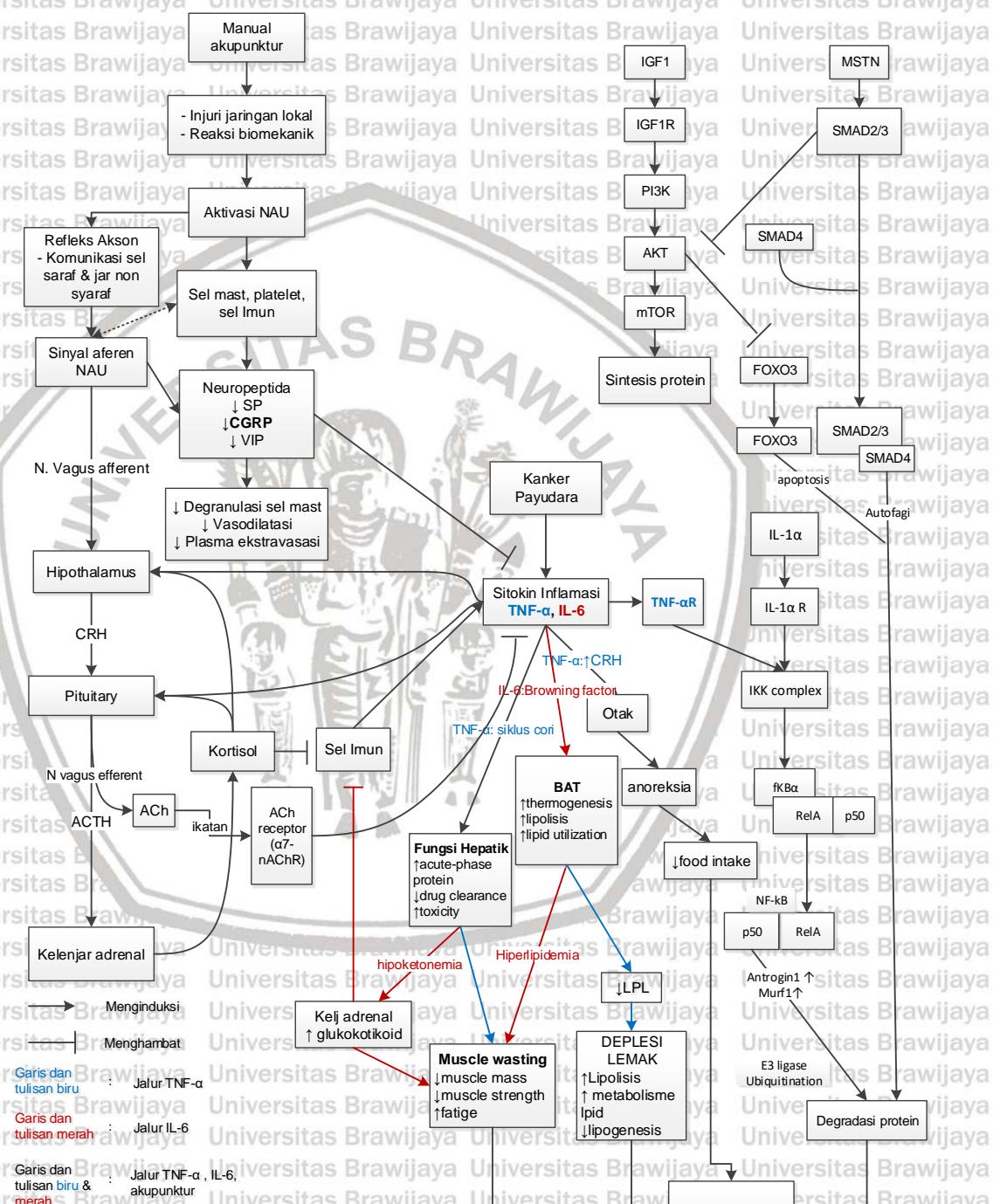
Berdasar penelitian sebelumnya, akupoint LI4 digunakan untuk mengatasi masalah pencernaan seperti mual dan muntah, serta meningkatkan nafsu makan serta nyeri kanker ada penderita kanker paru (Kasymjanova *et al.*, 2013). Bersama dengan akupoint PC6, ST36 akupoint LI4 merupakan titik antimual yang sangat efektif pada kanker (Johnston *et al.*, 2011). Pada penderita kanker payudara dengan kaheksia, penggunaan titik PC6, ST36 dan LI4, diharapkan dapat meningkatkan nafsu makan pada penderita dan mengurangi resiko anoreksia dan menghambat sindrom wasting.



### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

#### PENELITIAN

##### 3.1 Kerangka Teori



**Keterangan :**

Terdapat hubungan yang saling mempengaruhi antara inflamasi sistemik dengan jalur metabolisme pada organ yang berpengaruh pada keleksia penderita kanker. Sitokin yang disekresikan makrofag dan sel lain berpengaruh terhadap neuroendokrin kontrol nafsu makan yang menyebabkan anoreksia. Pada otot skeletal terjadi penurunan masa otot yang disebabkan oleh hilangnya otot, yang mengakibatkan terjadi fatigue dan kelemahan aktifitas fisik. Selain itu hilangnya jaringan adipose disebabkan oleh peningkatan lipolisis dan kurangnya lipogenesis yang mengakibatkan hilangnya lemak tubuh dan energi seluruh tubuh. Peningkatan aktifitas *brown adipose tissue* (BAT) yaitu terjadinya peningkatan termogenesis, termasuk penggunaan lipid dan glukosa yang merupakan respon maladaptif terhadap penurunan intake makanan. Sirkulasi sitokin menyebabkan *acute-phase protein* di hepar, serta menekan jalur *drug clearance* di hepar dan organ lain, yang mengakibatkan toksisitas agen antikanker (Tsoli & Robertson, 2013).

TNF- $\alpha$  meningkatkan kadar *corticotrophin-releasing hormone* (CRH) yang kemudian menurunkan intake makanan. TNF- $\alpha$  juga menyebabkan neuron menjadi lebih sensitif terhadap glukosa dan menyebabkan penurunan intake makanan (Tsoli & Robertson, 2013). TNF- $\alpha$  secara langsung dapat menyebabkan hilangnya protein pada sel otot, yang dimediasi oleh *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B) yang merupakan faktor transkripsi. Selanjutnya sinyaling TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B menstimulasi *TNF- $\alpha$  receptor tipe 1* (TNFR1) dan menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) melalui transport elektron mitokondria. NF- $\kappa$ B meningkatkan aktifitas jalur *ubiquitin/proteasome*, yang mempercepat degradasi protein otot dan meningkatkan kelemahan otot (Reid & Li, 2001). Selain itu TNF- $\alpha$  menyebabkan peningkatan lipolisis melalui supresi aktivitas LPL. Depresi aktifitas LPL menyebabkan penurunan pengikatan lipid eksogen dan

meningkatkan sirkulasi *triacylglycerol*. TNF- $\alpha$  juga berpengaruh pada metabolisme karbohidrat yang menyebabkan peningkatan siklus Cori (*Cori cycle*) yang menyebabkan peningkatan kadar laktat disirkulasi dan berlanjut dengan hilangnya energi pada penderita kanker dan terjadi kaheksia (Patel & Patel 2017). Overekspresi IL-6 yang kronis pada kanker menyebabkan disfungsi sistem tubuh yang meningkatkan progresifitas tumor dan menyebabkan terjadinya kaheksia. Pada awalnya sel tumor dan aktivasi sel imun menyebabkan peningkatan IL-6 dalam sirkulasi. Proses terjadinya defisit kalori, peningkatan sekresi glukokortikoid, mempecepat perkembangan kanker dan kaheksia melalui beberapa mekanisme yang melibatkan IL-6. IL-6 meregulasi intake makanan melalui sinyaling reseptor *neural gp130*. Hipermetabolisme pada kanker juga dapat terjadi akibat peningkatan termogenesis. Peningkatan termogenesis dapat terjadi karena “*browning*” jaringan adiposa putih (WAT) menjadi sel adiposa coklat (BAT). BAT membakar glukosa dan lipid untuk menghasilkan panas megantikan ATP. IL-6 merupakan sitokin yang berperan dalam aktifitas BAT. Aktifitas sel tersebut meningkatkan pelepasan energi seluruh tubuh dan menyebabkan penurunan berat badan. IL-6 menyebabkan peningkatan ketogenesis di hepar selama terjadi defisiensi kalori pada penderita kanker. Hepar akan memproduksi keton selama terjadi kekurangan energi atau resisten terhadap insulin. Namun adanya kadar IL-6 yang tinggi justru menekan produksi keton di hepar dengan penghambatan PPAR- $\alpha$  yang menyebabkan gangguan metabolisme (White, 2017).

Hipoketonemia menyebabkan produksi glukokortikoid dari kelenjar adrenal

yang merupakan mediator terjadinya kaheksia. Peningkatan sekresi glukokortikoid akan menginduksi atropi otot melalui mekanisme langsung yang meliputi supresi import asam amino dan supresi sinyaling IGF-1 serta peningkatan sinyaling myostatin. Selain itu efek tidak langsung glukokortikoid pada regulasi hormonal

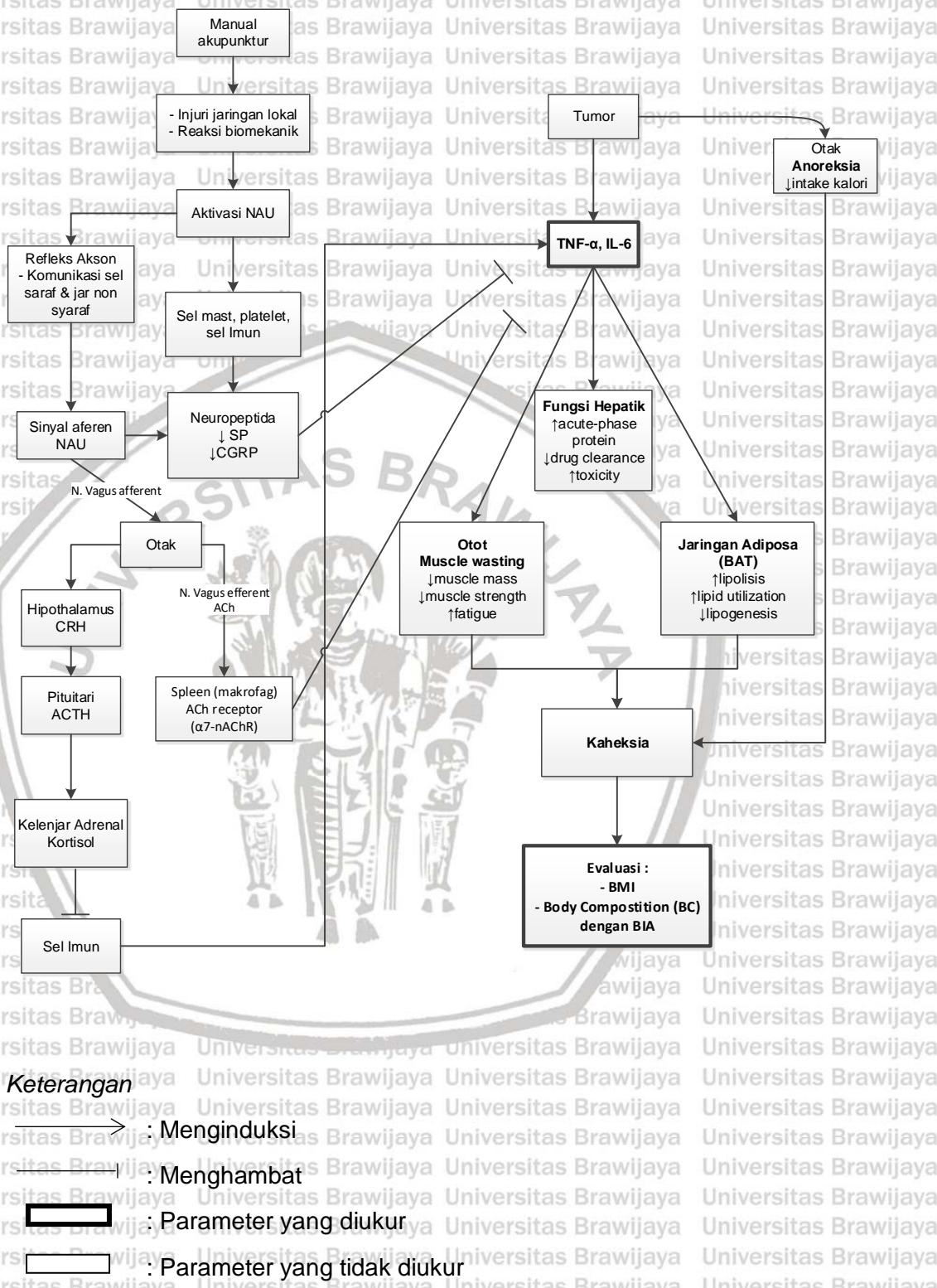
juga dapat menyebabkan atropi otot. Selanjutnya peningkatan glukokortikoid menekan fungsi imun menyebabkan host tidak memiliki kemampuan yang memadai untuk memperlambat progresi tumor lebih lanjut (White, 2017). Akupunktur menyebabkan injuri jaringan lokal dan reaksi biomekanik pada area penusukan. Terjadi rangsangan sensori pada serat saraf C yang berada dipermukaan tubuh dan rangsangan nosiseptor. Hal tersebut menyebabkan aktivasi pada *neural acupuncture unit* (NAU) dengan adanya refleks akson dan pelepasan mediator-mediator neuroaktif. Refleks akson terjadi karena NAU banyak mengandung saraf simpatik, serat eferen, kelenjar limfatik dan sel mast sehingga di NAU terjadi komunikasi antar saraf melalui mediatoriya dan jaringan non saraf. Hal tersebut menyebabkan timbulnya sinyal aferen lokal di NAU yang kemudian menuju serat aferen terminal.

Karena adanya injuri lokal, sehingga di NAU terjadi pelepasan dan migrasi sel mast, platelet, dan sel imun yang kemudian bermigrasi dan kontak dengan serat saraf aferen terminal di NAU. Hal tersebut menyebabkan pelepasan mediator-mediator stimulatori maupun inhibisi. Selain itu juga menyebabkan pelepasan CGRP, substansi P dan  $\beta$ -endorfin dan sitokin pronflamasii. Pada awalnya substansi P akan mengaktifkan sel mast yang selanjutnya juga merangsang makrofag untuk mensekresikan mediator inflamasi. Selanjutnya sel mast tidak hanya mensekresi serotonin dan histamin, namun juga sitokin seperti TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  dapat merangsang ujung saraf sensori. Aktivasi sel mast dan sel mast sebagai mediator inflamasi diregulasi oleh NO. Makrofag dapat memproduksi sejumlah sitokin dan eicosanoid. Dalam pembuluh darah, CGRP secara langsung maupun tidak langsung menyebabkan vasodilatasi dan ekstravasasi, peningkatan permeabilitas vaskuler dan marginasi leukosit akibat stimulasi NO, VIP dan bradikinin. Substansi P meregulasi aktifitas CGRP sebagai vasodilator melalui aksi protease dari sel mast (Zijlstra et al., 2003; Kavoussi & Ross, 2007).

Namun pada akupunktur manual, menyebabkan pelepasan CGRP yang bersifat antiinflamasi. Penurunan substansi P dan penurunan VIP, yang kemudian menghambat vasodilatasi, ekstravasi plasma dan menghambat degranulasi dari sel mast. Sebagai anti inflamasi, CGRP menyebabkan penghambatan sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-4, IL-6 dan peningkatan IL-2 dan IFN- $\gamma$  (Zijlstra *et al.*, 2003). Akupunktur juga mengaktifkan HPA axis, dimana akupunktur menyebabkan peningkatan CRH dan ACTH. Sinyal aferen dari NAU diteruskan menuju otak melalui saraf vagus. Adanya inflamasi perifer merupakan sinyal yang segera dikirimkan ke otak secara cepat melalui jalur saraf vagus menuju visceroesory nucleus tractus solitarius di batang otak dan melalui transmisi lambat melalui jalur sitokin berasal dari *choroid plexus* dan organ sirkumventrikular dan menyebar ke otak. Respon stres akut yang dihasilkan oleh sistem saraf simpatis dimediasi langsung oleh interaksi antara sel saraf dan sel imun atau secara tidak langsung oleh sumbu neuroendokrin adrenal. Ikatan katekolamin dengan reseptor  $\beta_2$ -adrenergic yang diekspresikan sel imun menyebabkan penurunan sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-18 serta peningkatan sitokin antiinflamasi yaitu IL-10 yang selanjutnya mengontrol respon inflamasi. Sinyal tersebut juga diteruskan ke hipotalamus dan *dorsal vagal complex* untuk menstimulasi pelepasan ACTH, sehingga mengaktifkan jalur anti-inflamatory humoral (Kavoussi & Ross, 2007).

Sedangkan pada jalur antiinflamasi kolinergik, akupunktur menyebabkan saraf vagus eferen mensekresikan Ach. *Acetylcholine* (Ach) kemudian berikatan dengan reseptor  $\alpha_7$ -nAChR yang hasilkan oleh permukaan sel makrofag di limpa. Ikatan Ach dan  $\alpha_7$ -nAChR menyebabkan penghambatan TNF- $\alpha$  (Kavoussi & Ross, 2007).

### 3.2 Kerangka Konseptual



Akupunktur manual memiliki efek sebagai anti inflamasi dalam tubuh melalui pelepasan CGRP yang bersifat anti inflamasi serta pelepasan SP. Sinyal aferen di ujung NAU diteruskan ke otak melalui jalur HPA axis yang dapat mempegaruh CRH di hipotalamus dan ACTH di hipofise yang kemudian menurunkan sitokin pro inflamasi yaitu TNF- $\alpha$  dan IL-6. Selain itu akupunktur juga berpengaruh pada jalur anti cholinergik anti inflamasi. Aktifitas eferen saraf vagus menyebabkan pelepasan *acetylcholine* (Ach) di sistem organ monocyte-makrofag dimana Ach berikatan dengan  $\alpha_7$  nicotinic receptors pada jaringan makrofag dan menghambat pelepasan sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ . Dengan demikian akupunktur memungkinkan untuk dapat penurunan kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum yang selanjutnya dapat memperbaiki status nutrisi yang dapat dilihat dari nilai BMI, MST dan PG-SGA dan komposisi tubuh yang dapat dilihat pada indeks FFM dan FM penderita kanker payudara dengan kaheksia.

### 3.1 Hipotesis penelitian

Terapi akupunktur dapat memperbaiki nilai BMI dan komposisi tubuh melalui penurunan kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum pada penderita kanker payudara dengan kaheksia.

#### 3.3.1. Sub Hipotesis

- 1). Pemberian terapi akupunktur dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia.
- 2). Pemberian terapi akupunktur dapat menurunkan kadar IL-6 pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia.
- 3). Pemberian terapi akupunktur dapat meningkatkan nilai BMI penderita kanker payudara dengan kaheksia.



4). Pemberian terapi akupunktur dapat meningkatkan prosentase FM dan FFM

penderita kanker payudara dengan kaheksia.



## METODE PENELITIAN

#### **4.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan studi eksplorasi dan eksperimental dengan *pretest-posttest design* yang bertujuan menguji pengaruh akupunktur pada penderita kanker payudara dengan kaheksia terhadap kadar TNF- $\alpha$ , IL-6 dalam serum dan nilai BMI serta komposisi tubuh penderita.

#### **4.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Bagian/SMF/Bedah/RSP Umum dr. Saiful Anwar Malang, Sub Bagian Onkologi dan Rekam Medis sedangkan intervensi akupunkur dilaksanakan di rumah pasien. Pemeriksaan ELISA untuk menentukan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 serum dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan dari komisi etik RS Umum dr. Saiful Anwar Malang dengan ijin nomor 400/220/K.3/302/2018

#### **4.3. Populasi dan Sampel (Subyek) Penelitian**

#### **4.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi target dalam penelitian ini adalah penderita kanker payudara di RS. Umum dr. Saiful Anwar Malang. Populasi terjangkau adalah penderita kanker payudara dengan kaheksia di RS. Umum dr. Saiful Anwar Malang.

### 4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah sebagian dari populasi terjangkau yaitu penderita dengan kanker payudara dengan kaheksia di RS. Umum dr. Saiful Anwar Malang. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria sebagai berikut :

- a. Kriteria Inklusi
1. Partisipan berdomisili di Malang dan sekitarnya
  2. Partisipan mengalami kaheksia dan anoreksia dengan Muscaritoli, Aversa, and Lucia (2014):
    - Kehilangan BB > 1kg dalam waktu 6 bulan terakhir
    - Kehilangan nafsu makan (berdasar kuisioner FAACT seri AC/S-12 ≤30 points)
    - 3. Tidak ada rencana operasi pada satu bulan kedepan
    - 4. Belum mendapatkan kemoterapi selama satu bulan kedepan
    - 5. Tidak ada riwayat diabetes mellitus dan penyakit kronis lainnya
    - 6. Bersedia mengikuti protokol penelitian
- b. Kriteria eksklusi
1. Pasien yang takut jarum akupunktur atau tidak bersedia dilakukan akupunktur

#### 4.3.3 Besar Sampel

Jumlah sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus :

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

$n$  = besar sampel minimal

$Z\alpha$  = derivat baku normal untuk  $\alpha$  sebesar 1,96

$Z\beta$  = derivat baku normal untuk  $\beta$  sebesar 0,84

$(x_1 - x_2)$  = selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

$s$  = simpangan baku dari selisih nilai antar kelompok (Dahlan, 2009).

Perhitungan nilai 's' : berdasar perhitungan : (Xu et al., 2017)

$$SD(C) = \sqrt{SD(B)^2 + SD(F)^2 - (2 \times R1 \times SD(B) \times SD(F))}$$

Penelitian acuan untuk menentukan nilai  $x$  dan  $s$  berdasar penelitian

Ismail et alii, (2015)

Kadar TNF- $\alpha$  : Sebelum akupunktur =  $16.9 \pm 4.7$  pg/ml

Setelah akupunktur =  $12.4 \pm 3.1$  pg/ml

Perhitungan nilai  $(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = 16.9 - 12.4$

$$= 4.5 \text{ pg/ml}$$

Perhitungan nilai "s/SD" =  $\sqrt{(4,7)^2 + (3,1)^2 - (2 \times 0,5 \times 4,7 \times 3,1)}$

$$= \sqrt{22,9 + 9,61 - 14,57}$$

$$= \sqrt{17,94}$$

$$= 4,2 \approx 5$$

Perhitungan jumlah sampel :

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

$$n = \left( \frac{1,96 + 0,84)5}{4,5} \right)^2$$

$$n = 9,61 \approx 10$$

Dalam penelitian ini diperlukan sejumlah subyek penelitian minimal 10 orang pasien, ditambah 10% kemungkinan drop out. Sehingga total subyek penelitian

minimal adalah 11 orang pasien. Pasien yang tidak menjalani satu seri akupunktur (8 kali akupunktur) dinyatakan gugur sebagai partisipan (drop out). Namun demikian jumlah sampel yang didapatkan dalam penelitian ini total sebanyak 8 orang dengan 1 orang pasien drop out sehingga hanya 7 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel dihentikan karena adanya keterbatasan waktu penelitian dan sulitnya mendapatkan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Disamping itu perijinan RS yang sudah mencapai batas waktu yaitu 3 bulan di Rekam Medis dan di poliklinik onkologi selama 5 bulan.

#### **4.4. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **4.4.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas penelitian ini adalah :

- Akupunktur

##### **4.4.2. Variabel Tergantung**

Variabel tergantung penelitian ini adalah :

- Kadar TNF- $\alpha$  serum
- Kadar IL-6 serum
- Nilai BMI
- Komposisi tubuh

##### **4.4.3. Definisi Operasional Variabel Penelitian**

a. **Akupunktur** : merupakan tindakan penusukan jarum akupunktur secara manual

pada titik akupunktur diperlakukan tubuh pasien, yang dilakukan oleh seorang akupunkturis yang sudah memiliki sertifikat akupunktur. Pada penelitian ini pasien diberi tindakan akupunktur menggunakan jarum baja tahan karat dan steril, *disposable*, Merk Huan Qiu ukuran 0,25 x 25 mm (1 cun) dan 0,13 x 20 mm (0,5 cun) buatan China, sebanyak 8 kali, yang dilakukan setiap 2 hari sekali, dimana satu kali tindakan akupunktur membutuhkan waktu 30 menit.

- Akupunktur dilakukan pada titik : LI4 (Hegu), ST4 (Dicang), ST36 (Zusanli), Sp6 (Sanyinjiao), Sp10 (Xuehai), P6 (Neiguan), GB39 (Xuanzhong), dan GV14 (Dazhui).
- b. Kadar TNF- $\alpha$  serum : banyaknya ekspresi TNF- $\alpha$  dari serum darah yang diukur dengan menggunakan metode ELISA dengan satuan yang diperoleh pg/ml. Pengambilan darah dan pemeriksaan TNF- $\alpha$  dilakukan sebelum dan setelah selesai 8 kali akupunktur.
- Skala : Rasio
- c. Kadar IL-6 serum : banyaknya ekspresi IL-6 dari serum darah yang diukur dengan menggunakan metode ELISA dengan satuan yang diperoleh pg/ml. Pengambilan darah dan pemeriksaan IL-6 dilakukan sebelum dan setelah selesai 8 kali akupunktur.
- Skala : Rasio
- d. Nilai BMI : hasil perhitungan yang merupakan pembagian antara berat badan dengan kuadrat tinggi badan dalam meter dengan menggunakan timbangan berat badan dan tinggi badan yang sama untuk semua partisipan. Perhitungan nilai BMI dilakukan sebelum dilakukan tindakan akupunktur dan setelah 8 kali akupunktur. Pengukuran tinggi badan dilakukan satu kali di poliklinik bedah RSSA pada saat partisipan datang ke RS untuk kontrol. Sedangkan Berat badan diukur dengan menggunakan alat yang sama yaitu Omron Karada Scan HBF-375.
- Skala : Rasio
- e. Komposisi tubuh : hasil pengukuran prosentase lemak tubuh (FM) dan prosentase massa bebas lemak (FFM) tubuh dengan menggunakan Omron Karada Scan HBF-375. Perhitungan nilai komposisi tubuh dilakukan sebelum dilakukan tindakan akupunktur dan setelah 8 kali akupunktur.
- Skala : Rasio

## 4.5. Prosedur Penelitian

### 4.5.1. Teknik Pengumpulan Data

Sebelum pengumpulan data, semua partisipan telah menyetujui *informed consent* penelitian. Pengumpulan data ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-6 didapatkan dari hasil pemeriksaan serum darah partisipan. Pengambilan darah perifer pasien dilakukan sebelum tindakan akupunktur dan setelah 8 kali tindakan akupunktur.

Demikian juga nilai BMI dan komposisi tubuh dihitung sebelum tindakan akupunktur dan setelah 8 kali tindakan akupunktur. Untuk mementukan nilai BMI dan komposisi tubuh pasien, diukur dengan menggunakan metode *bioelectrical impedance* (BIA). Namun demikian, sebelum pengukuran dibutuhkan data usia pasien, jenis kelamin, dan tinggi badan yang diinputkan ke alat BIA sebelum pengukuran ke pasien yang bersangkutan.

### 4.5.2. Tindakan Manual Akupunktur

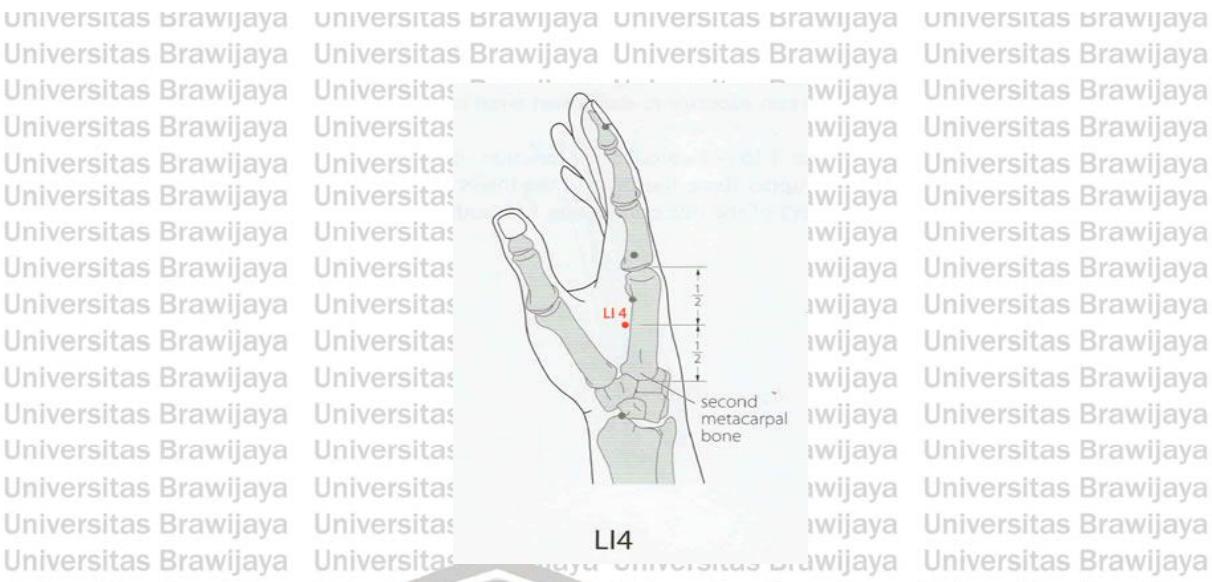
#### 1. Akupunktur

Akupunktur manual dilakukan pada partisipan setiap dua hari sekali sebanyak 8

kali. Akupunktur dilakukan dengan menggunakan jarum baja tahan karat dan steril *disposable*, Merk Huan Qiu ukuran 0,25 x 25 mm (1 cun) buatan China untuk semua titik akupunktur kecuali ST4 dengan jarum ukuran 0,13 x 20 mm (0,5 cun), sebanyak 8 kali, dengan durasi 30 menit, yang dilakukan setiap 2 hari sekali.

a. LI4 (Hegu) : Diantara os metakarpalis I dan II pertengahan tepi radial os metakarpalis II.

Penusukan tegak lurus, sedalam 0,5 - 1 cun ( 1 cun = 2,5 cm ).

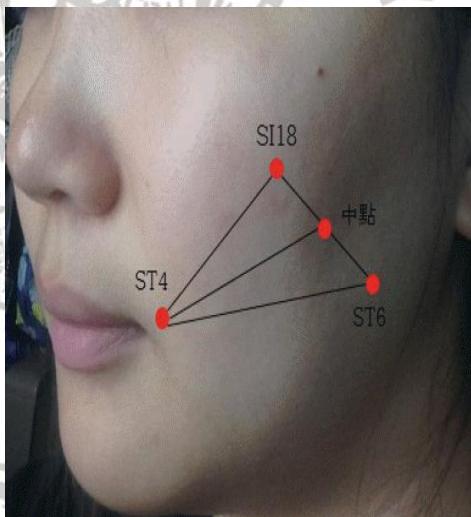


Gambar 4.1 Letak titik LI4 (Hegu) (Noll et al., 2017)

b. ST4 (Dicang) : titik pertemuan antara garis vertikal lurus dibawah pupil, dan

garis lateral pada sudut mulut. Penusukan miring 30-40° arah ke atas, sedalam

0,5 cun.

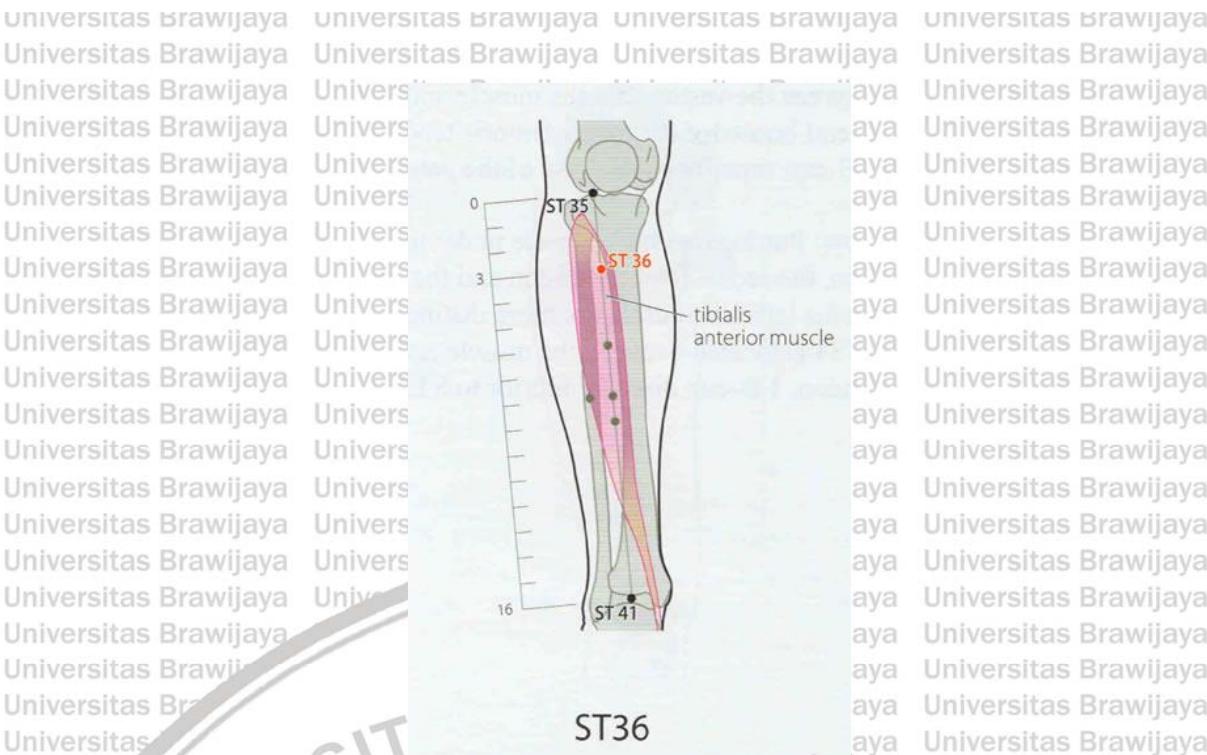


Gambar 4.2 Letak titik ST4 (Dicang) (Choi et al., 2017)

f. ST36 (Zusanli) : Tiga cun dibawah Dubi (ST35), pada garis penghubung Dubi

dan Jiexi (ST41). Satu jari fibular dari krista tibialis.

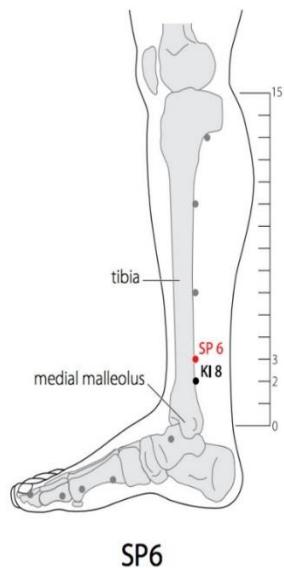
Penusukan tegak lurus, sedalam 0,5 - 1 cun.



Gambar 4.3 Letak titik ST36 (Zusanli) (Nam et al., 2011)

d. Sp6 (Sanyinjiao) : Tiga cun proksimal prominens maleolus medialis, tepat ditepi posterior os tibia.

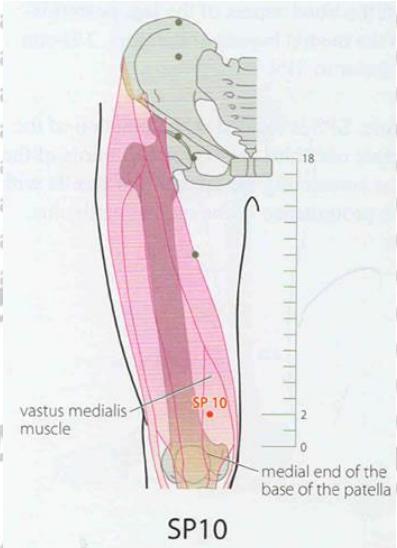
Penusukan tegak lurus, sedalam 0,5 -1 cun.



Gambar 4.4 Letak titik SP6 (Sanyinjiao) (Han et al., 2017)

e. Sp10 (Xuehai) : disebelah atas epikondilus medialis femoralis, 2 cun kranial dari tepi patela pada bagian menonjol dari m. Vastus medialis.

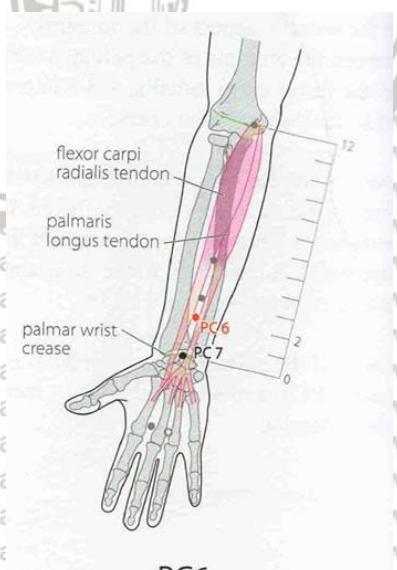
Penusukan tegak lurus, sedalam 0,5 – 1,5 cun.



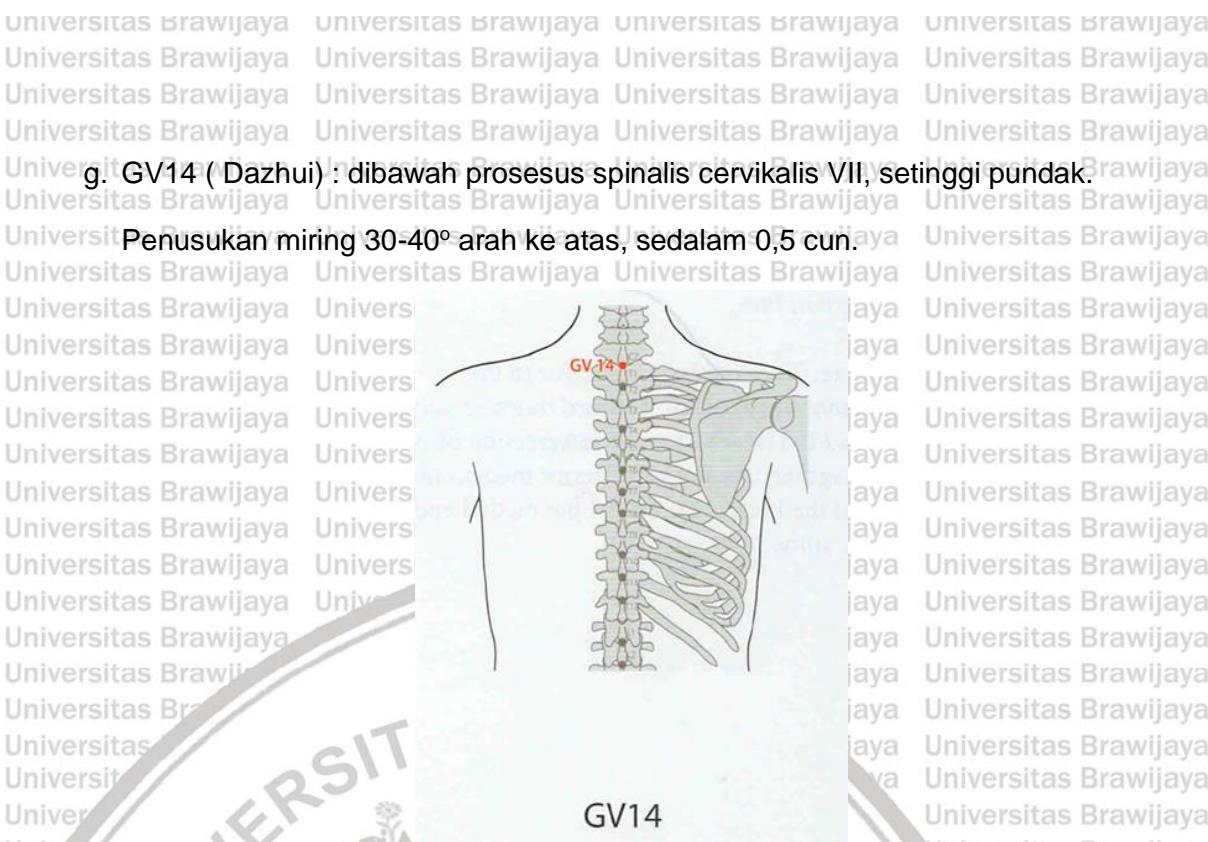
Gambar 4.5 Letak titik SP10 (Xuehai) (Han et al., 2017)

f. P6 (Neiguan) : Dua cun proksimal lipat pergelangan tangan, antara tendon m. palmaris longus dan tendon m. Fleksor karpi radialis

Penusukan tegak lurus, sedalam 0,5 – 1 cun



Gambar 4.6 Letak titik P6 (Neiguan) (Noll et al., 2017)



Gambar 4.8. Letak titik GV14 (Dazhui) (Han et al., 2011)

#### 4.5.3. Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$ dan IL-6 dalam Serum dengan Metode ELISA

##### 1) Preparasi serum

Serum diperoleh dari darah vena yang diambil sebelum tindakan akupunktur dan setelah 8 kali tindakan akupunktur. Darah diambil dengan menggunakan sputik 3cc. Kemudian darah ditampung pada tabung reaksi, dan selanjutnya dilakukan sentrifugasi untuk mendapatkan serum selama 10 menit dengan putaran 600 rpm. Setelah mendapatkan serum, serum disimpan di refrigerator pada suhu -20°C.

##### 2) Pengukuran Kadar TNF- $\alpha$ dan IL-6 dalam Serum dengan Metode ELISA

Kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 akan diukur dengan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) menggunakan ELISA kit. Prosedur dilakukan mengikuti petunjuk dari distributor sebagai berikut:

- Standard atau sampel 100 $\mu$ L dimasukkan kedalam wells pada *micro ELISA Plate*, kemudian lakukan inkubasi selama 90 menit pada suhu 37 derajat.
- Melakukan aspirasi dan mencuci *micro ELISA Plate* dengan menambahkan 100 $\mu$ L Biotinylated Detection Ab, kemudian inkubasi selama 1 jam pada suhu 37 derajat. Pencucian dilakukan sebanyak 3 kali.
- Tambahkan 100 $\mu$ L HRP Conjugate, kemudian inkubasi kembali selama 30 menit dalam suhu 37°C.
- Melakukan pencucian kembali *micro ELISA Plate* dengan cara yang sama seperti sebelumnya sebanyak 5 kali.
- Menambahkan 90 $\mu$ L Reagen substrat, kemudian lakukan inkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C.
- Menambahkan 50 $\mu$ L Stop Solution ke dalam masing-masing wells. Kemudian lakukan pembacaan menggunakan Biogear Microplate Reader pada gelombang  $\lambda=450$ .
- Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk tabel dan atau grafik yang disertai dengan penjelasannya (Elebscience, 2014).

#### 4.5.4. Pengukuran BMI, FM dan FFM dengan BIA.

- Pengukuran komposisi tubuh dilakukan sebelum perlakuan akupunktur dan setelah 8x akupunktur. Langkah yang dilakukan antara lain :
- 1) Menyalakan alat, *Omron Karada Scan HBF-375*. Bersamaan dengan itu, tulisan ‘CAL’ akan berkedip pada layar. Masukkan data Umur pasien, jenis kelamin dan tinggi badan pasien.
  - 2) Tunggu sampai berganti dengan angka ‘0,0 kg’.
  - 3) Kemudian menganjurkan partisipan menempatkan kakinya pada area elektroda kaki. Hasil pengukuran berat badan akan muncul, kemudian alat akan berkedip 2x, tunggu alat akan mengukur berat badan, dan mengukur

Universitas Brawijaya Univ.  
Universitas Brawijaya Univ.  
Universitas Brawijaya Univ.  
persentase lemak.

4) Saat tulisan ‘start’ muncul di monitor, menganjurkan partisipan mengulurkan tangan membentuk sudut  $90^\circ$  dengan tubuh.



5) Setelah pengukuran selesai, hasil pengukuran akan muncul di monitor.

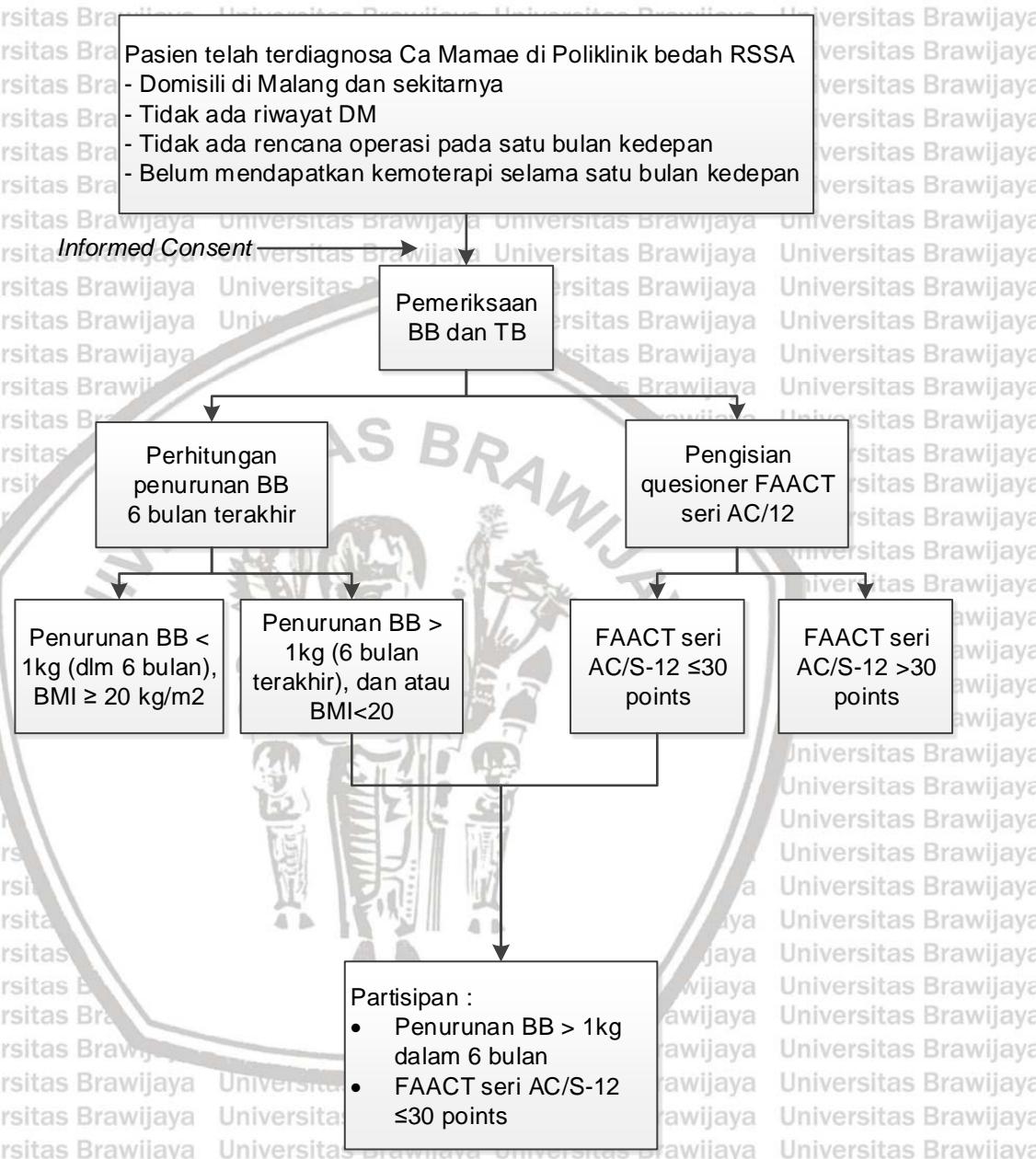
Kemudian anjurkan partisipan turun dari alat ukur

## Postur Tubuh yang Benar untuk Pengukuran



## 4.6 Alur Penelitian

### 4.6.1. Tahap 1: Penentuan partisipan



Pada tahap ini, merupakan penentuan partisipan yang sesuai dengan kriteria

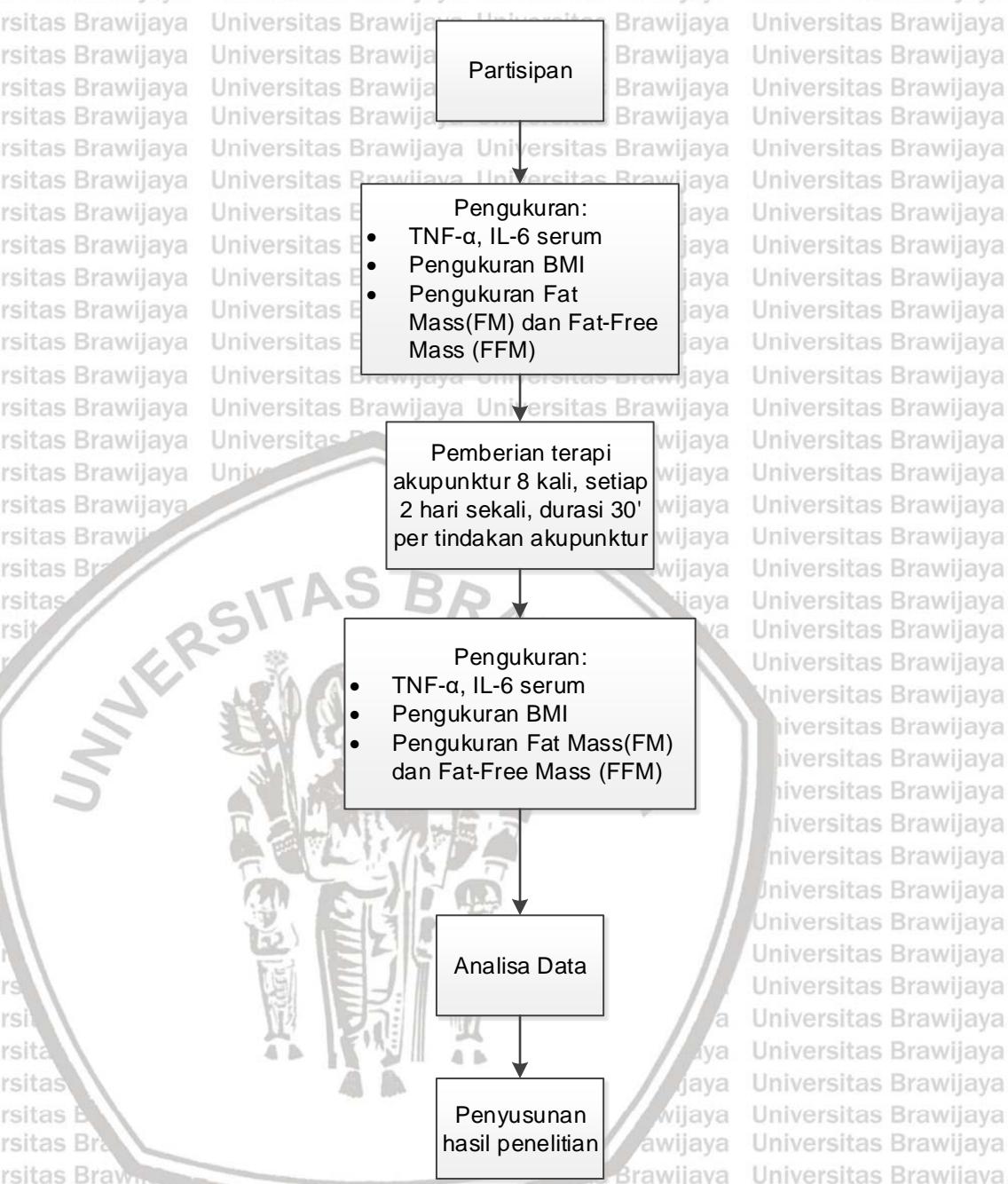
inklusi. Pertama kali pasien yang telah terdiagnosa kanker payudara, dilakukan pemeriksaan BB dan tinggi badan dan pengisian questioner FAACT seri AC/S-12 versi bahasa Indonesia yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya di poliklinik bedah RSSA. Kemudian dikaji penurunan Berat Badannya selama 6 bulan

terakhir. Teknik pengumpulan data dilakukan dengan teknik wawancara dan atau melihat data pada status pasien. Calon partisipan akan menjadi partisipan penelitian jika memiliki kriteria menurut Muscaritoli, Aversa, and Lucia (2014) :

- Kehilangan BB > 1kg dalam waktu 6 bulan terakhir
- Kehilangan nafsu makan (berdasar kuisioner FAFACT seri AC/S-12  $\leq 30$  points)

#### 4.6.2. Tahap 2 : Pemberian Terapi Akupunktur

Alur penelitian tahap 2 yaitu partisipan yang sesuai dengan kriteria inklusi, hari pertama penelitian tahap ke-2 : partisipan akan dilakukan pengambilan darah vena guna pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serumnya. Selain itu partisipan akan dilakukan pemeriksaan dengan alat *Omron Karada Scan HBF-375* untuk mengukur BMI, mengukur persentase lemak (FM), dan persentase otot rangka (FFM). Setelah terkumpul data, partisipan akan diberikan terapi akupunktur pada akupoint yang telah ditentukan dengan durasi 30 menit/hari, yang dilakukan setiap 2 hari sekali, sebanyak 8x terapi. Setelah menjalani 8x terapi akupunktur, partisipan dilakukan pemeriksaan TNF- $\alpha$  dan IL-6 kembali serta pengukuran BMI, persentase lemak (FM) dan persentase massa bebas lemak (FFM) dengan alat *Omron Karada Scan HBF-375*.



#### 4.7 Analisis Data

Pengolahan data pada penelitian ini menggunakan software SPSS versi

16.0. Analisis untuk data deskriptif dilakukan dengan rerata (data numerik) dan prosentase (data kategorik). Untuk mengetahui pengaruh akupunktur terhadap sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ , IL-6, nilai BMI dan komposisi tubuh digunakan uji

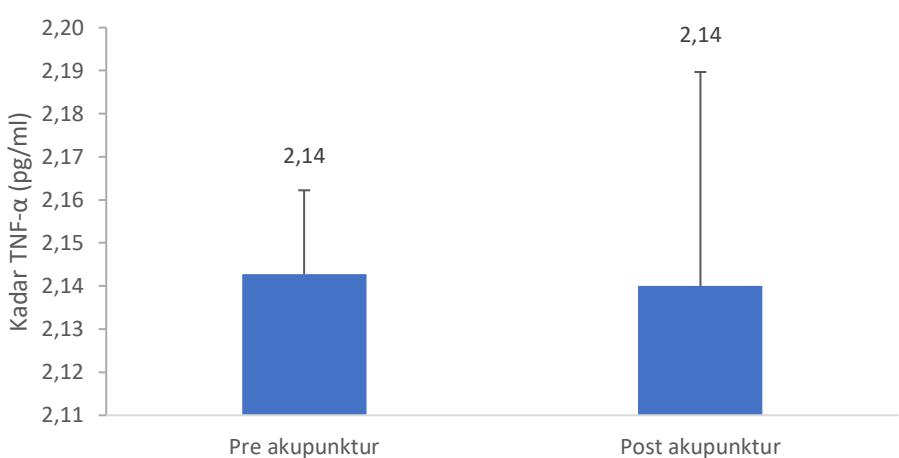
statistik willcoxon. Uji normalitas tidak dilakukan karena sampel yang sedikit sehingga menggunakan pemeriksaan non parametrik.

#### 4.8. Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dan ijin penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran RS Dr. Saiful Anwar Malang/Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang No. 400/220/K.3/302/2018



<b>BAB V</b>		
<b>HASIL PENELITIAN</b>		
<b>5.1 Data Demografi Pasien</b>		
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diperoleh data mengenai data demografi yang berhubungan dengan kejadian kanker payudara pada pasien.		
<b>Tabel 5.1. Data Karakteristik Pasien</b>		
Karakteristik pasien		Pasien (n=7)
Usia (th)	Rata-rata	54.14±3.8
	Rentang	47-58
Pendidikan	SD	3 (43%)
	SMP	1 (14%)
	SMA	3 (43%)
Pekerjaan pasien	Karyawan swasta	2 (29%)
	Ibu Rumah Tangga	4 (57%)
	Pedagang	1 (14%)
Pekerjaan penanggung jawab pasien	Karyawan swasta	2 (29%)
	Petani	1 (14%)
	Buruh/serabutan	4 (56%)
Status	Menikah	5 (71%)
	Janda	2 (29%)
Stadium tumor	Stadium 2	2 (29%)
	Stadium 3	2 (29%)
	Stadium 4	3 (42%)
Riwayat KB	Suntik	2 (28.5%)
	IUD	1 (14%)
	Tidak KB	4 (56%)
Riwayat tumor dalam keluarga	Ada	1 (14%)
	Tidak ada	

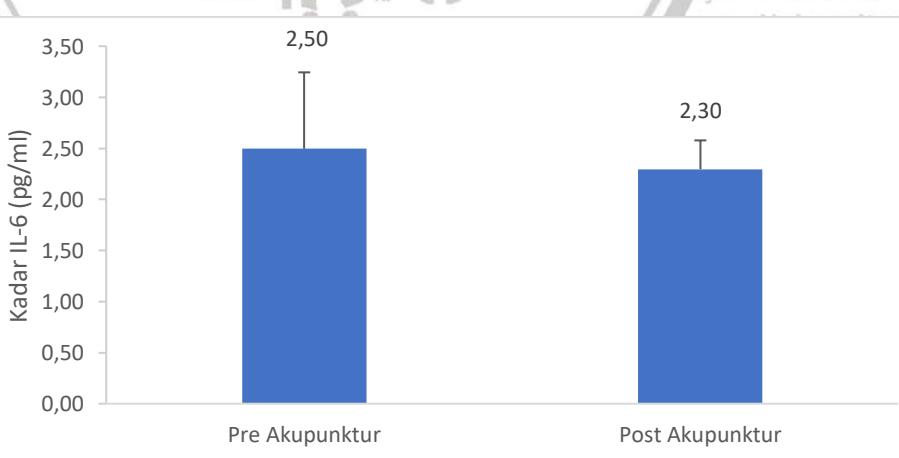


**Gambar 5.1 Kadar TNF- $\alpha$  pre dan post akupunktur pada pasien kaheksia.**

Kadar TNF- $\alpha$  tidak mengalami perubahan pada kelompok pre maupun post akupunktur

Kadar rata-rata TNF- $\alpha$  pada kelompok pre akupunktur maupun post akupunktur tidak mengalami perubahan yaitu sebesar  $2.14 \pm 0.05$  pg/ml. Standar deviasi yang cukup tinggi pada kelompok post akupunktur dikarenakan terdapat satu pasien yang mengalami peningkatan kadar TNF- $\alpha$  yang cukup tinggi yaitu sebesar 0.11 pg/ml.

### 5.3 Pengaruh Akupunktur pada kadar IL-6 dalam serum

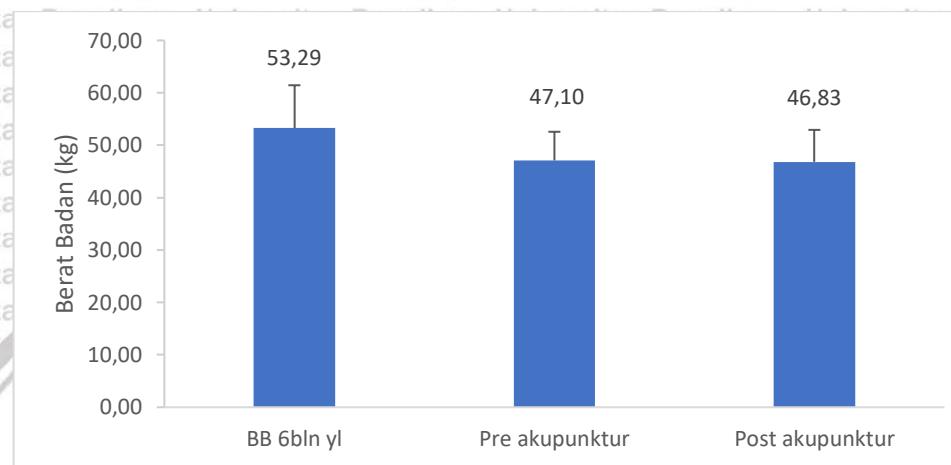


**Gambar 5.2 Kadar IL-6 pre dan post akupunktur pada pasien kaheksia.**

Kadar IL-6 serum pada pasien post akupunktur mengalami penurunan rata-rata sebesar  $0.2 \pm 0.05$  pg/ml.

Terdapat penurunan kadar IL-6 pada kelompok post akupunktur. Hal tersebut berarti bahwa tindakan akupunktur bermakna positif terhadap penurunan kadar IL-6 pada pasien kanker payudara dengan kaheksia.

#### 5.4 Pengaruh Akupunktur pada Berat Badan



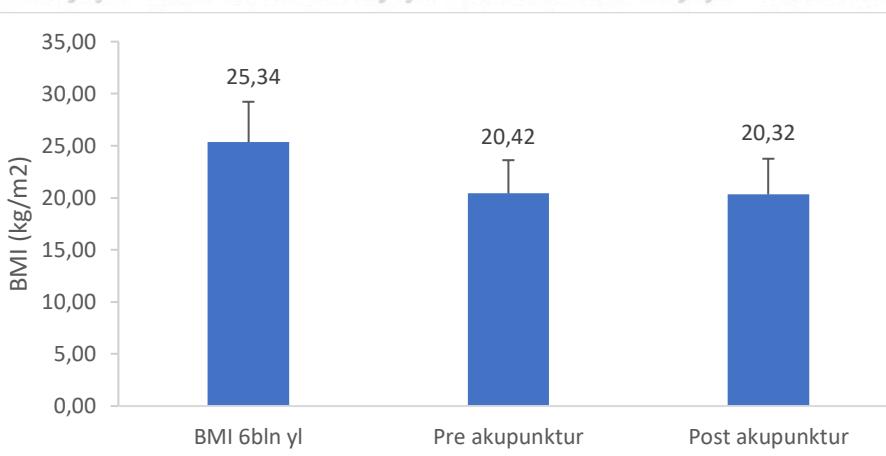
**Gambar 5.3 Berat Badan pasien 6 bulan sebelum intervensi, pre dan post akupunktur pada pasien kaheksia.**

Penurunan berat badan yang drastis terjadi jika dibandingkan berat badan 6 bulan yang lalu dengan berat badan sebelum intervensi.

Penurunan berat badan yang dialami pasien pada 6 bulan terakhir rata-rata

mencapai  $6.19 \pm 6\text{kg}$  atau sebesar 11.6%. Berat badan pasien masih mengalami penurunan setelah dilakukan akupunktur sebesar  $0.27 \pm 1.25\text{kg}$  atau sebesar 0.57% dibandingkan dengan berat badan pasien sebelum dilakukan akupunktur.

### 5.5 Pengaruh Akupunktur pada BMI

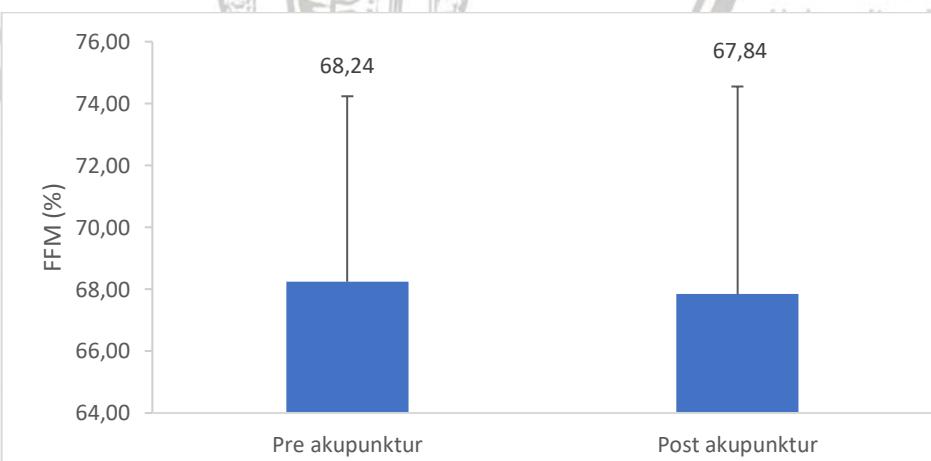


**Gambar 5.4 Body Mass Index (BMI) pasien 6 bulan sebelum intervensi, pre dan post akupunktur pada pasien kaheksia.**

Seiring dengan penurunan berat badan pasien, BMI mengalami penurunan pada 6 bulan terakhir.

Body mass index (BMI) pada pasien mengalami penurunan sebesar  $4.92 \pm 4.12 \text{ kg/m}^2$  sejak 6 bulan yang lalu, sedangkan pada pasien post akupunktur mengalami penurunan BMI sebesar  $0.10 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$  jika dibandingkan dengan nilai BMI pre akupunktur.

### 5.6 Pengaruh Akupunktur pada Fat-Free Mass (FFM)



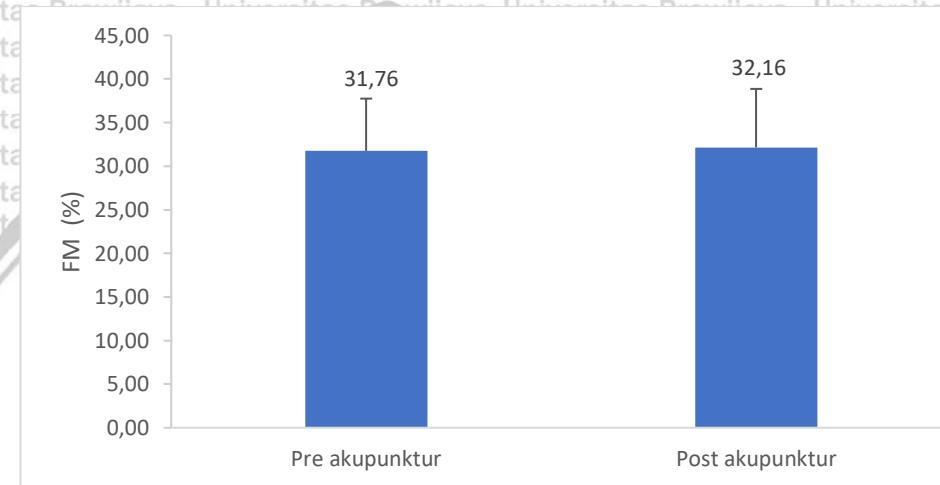
**Gambar 5.5 Prosentase Fat-Free Mass (FFM) pre dan post akupunktur pada pasien kaheksia.**

Terjadi penurunan rata-rata prosentase FFM pada pasien pasca tindakan akupunktur dengan simpangan deviasi yang cukup tinggi



Penurunan prosentase FFM yang terjadi pada pasien post akupunktur sebanyak 0.40% dan terdapat rentang nilai yang cukup lebar pada nilai prosentase FFM pasien baik pre maupun post akupunktur. Pada kelompok pre akupunktur, nilai FFM berada pada rentang 59.3%-76.3%, sedangkan pada pasien post akupunktur, nilai FFM berada pada rentang 59.3%-79.1%.

### 5.7 Pengaruh Akupunktur pada Fat Mass (FM)



**Gambar 5.6 Prosentase Fat Mass (FM) pre dan post akupunktur pada pasien kaheksia.**

Prosentase FM pada pasien post akupunktur mengalami sedikit kenaikan.

Nilai rerata prosentase Fat Mass (FM) post akupunktur mengalami sedikit kenaikan yaitu sebesar 0.40% jika dibandingkan FM pasien pre kupunktur. Rentang nilai prosentase FM pada pasien saat pre akupunktur adalah 23.70%-40.70%. Sedangkan pada kelompok post akupunktur berada pada nilai 20.9%-40.70%.

## **PEMBAHASAN**

Kaheksia berhubungan dengan kualitas hidup yang rendah, kelemahan fungsi fisik dan prognosis yang buruk pada pasien kanker. Beberapa *pathway* terlibat dalam kejadian kaheksia seperti jalur prokahektik dan pro-inflamasi, inflamasi sistemik maupun adanya perubahan metabolisme pada host (*Fearon et al.*, 2012). Kaheksia pada manusia berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi *tumour necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), *interleukin-1* (IL-1) dan *interleukin-6* (IL-6) (*Gould et al.*, 2013).

## 6.1 Akupunktur sebagai Anti-inflamasi

Pada penelitian ini penggunaan metode akupunktur manual dimaksudkan untuk mendapatkan efek anti inflamasi. Penelitian sebelumnya pada hewan coba menunjukkan bahwa akupunktur manual dan atau elektro-akupunktur dengan frekuensi rendah (2-10Hz) pada titik akupunktur *suzanli* (ST36) dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi secara signifikan pada tikus artritis (Yim et al., 2007). Namun sebaliknya, elektro-akupunktur pada frekuensi tinggi berefek pro-inflamasi (Lim et al., 2016).

Mekanisme yang medasari akupunktur anti-inflamasi adalah terapi akupunktur menginduksi peristiwa perifer yang menyebabkan stimulasi nosiseptor dan menimbulkan reflex akson, pelepasan neuropeptida seperti CGRP, neuropeptida anti-inflamasi seperti substansi P, dan pelepasan  $\beta$ -endorfin lokal. Substansi P akan mengaktifkan sel mast dan selanjutnya makrofag mensekresikan mediator inflamasi. Akibatnya, sel mast tidak hanya mensekresi serotonin dan histamin, tetapi juga sitokin seperti TNF- $\alpha$ . Kemudian TNF- $\alpha$  dapat merangsang ujung saraf. Aktifasi sel mast dan sel *mast mediated inflammation* diregulasi oleh NO. Makrofag akan memproduksi sejumlah sitokin dan eicosanoid.

Di pembuluh darah, CGRP secara langsung maupun tidak langsung berefek vasodilatasi ekstravasasi melalui stimulasi NO, VIP dan bradykinin. Dilatasi yang tertunda tergantung pada bradykinin isocyclooxygenase-2, dimana prostaglandin E2 meningkatkan bradykinin dan menginduksi nyeri. Penurunan nyeri kadang kala terjadi setelah beberapa hari pasca pengobatan, dimungkinkan karena pelepasan  $\beta$ -endorfin yang tertunda dan perlunya dosis akumulasi agar efektif melalui formasi IL-10. Kadar CGRP yang tinggi bersifat pro-inflamasi, namun konsentrasi yang rendah memiliki aksi antiinflamasi. Efek utama substansi P, mengatur umpan balik pelepasan CGRP dari ujung saraf. Oleh karena itu tindakan akupunktur dosis rendah menyebabkan pelepasan CGRP yang bersifat anti inflamasi tanpa menstimulasi sel pro-inflamasi (Zijlstra *et al.*, 2003).

Akupunktur merupakan induksi stress yang dapat menstimulasi *Hypothalamic pituitary adrenal axis* (HPA). Melalui HPA, terjadi sekresi substansi humoral dan disalurkan ke organ target melalui pembuluh darah. Stress dengan kadar tertentu memicu hipotalamus mensekresi *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) yang selanjutnya menstimulasi kelenjar pituitary anterior untuk melepaskan hormon *Adenocorticotropin* (ACTH). ACTH merangsang kelenjar adrenalin untuk melepaskan glukokortikoid yang mengatur fungsi kekebalan tubuh (Kavousi *et al.*, 2007).

Titik akupunktur Suzanli (ST36) dikenal sebagai titik kekebalan tubuh namun juga memiliki efek anti-inflamasi. Penelitian sebelumnya memaparkan bahwa elektroakupunktur pada titik ST36 menginduksi anti-inflamasi melalui penurunan sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  dan meningkatkan IL-10.

Penelitian sebelumnya juga mengindikasikan bahwa stimulasi saraf vagus saat akupunktur dapat meregulasi produksi sitokin inflamasi melalui jalur *cholinergic*, yang sangat tergantung pada integritas fungsi dan anatomi saraf vagus. Dimana

studi sebelumnya membuktikan bahwa vagotomi pada binatang coba menyebabkan hilangnya efek akupunktur sebagai anti-inflamasi (Bastida *et al.*, 2014). Stimulasi pada saraf vagus menyebabkan pelepasan *acetylcholine* yang akan berikatan dengan reseptornya di makrofag yang akan menghambat sitokin TNF- $\alpha$  dan IL-1. Elektroakupunktur juga dapat meregulasi inflamasi sistemik melalui aktivasi *DOPA decarboxylase* yang menyebabkan peningkatan domapin di medulla adrenal. Dopamin menghambat produksi sitokin melalui *dopaminergic receptors type 1* (Rosas *et al.*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Lan *et al* (2013) elektroakupunktur dengan menggunakan binatang coba pada titik LI11 (Quchi dan T36 (zusanli) yang menyimpulkan bahwa elektroakupunktur dapat mensupresi aktivasi TLR4 / NF- $\kappa$ B yang berdampak pada penurunan mediator inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 (Lan *et al.*, 2013). Selain itu Wang *et al* (2009) memaparkan bahwa elektroakupunktur menghambat ekspresi TLR2/4 mRNA yang dapat menghambat ekspresi TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 mRNA.

Selain itu, akupunktur juga dapat berpengaruh pada *Peroxisome Proliferator Activated Receptors* (PPAR) yang berperan pada inflamasi. Pemberian manual akupunktur atau elektroakupunktur dapat menstimulasi aktivasi PPAR yang kemudian menghambat transkripsi sitokin proinflamasi (Zang *et al.*, 2015; Jing *et al.*, 2016). PPAR berperan penting sebagai regulator homeostasis energi dan inflamasi. Aktivasi PPAR $\gamma$  dapat menghambat ekspresi respon inflamasi dan aktifitas gen di monosit atau makrofag manusia dengan mensupresi *nuclear factor kappa B*(NF- $\kappa$ B). Aktivasi PPAR $\gamma$  berefek anti-inflamasi. PPAR berikatan dengan ko-aktivator menurunkan kadar ko-aktivator yang tersedia untuk berikatan dengan faktor transkripsi pro-inflamasi seperti NF- $\kappa$ B yang kemudian menurunkan transkripsi sejumlah gen pro-inflamasi termasuk berbagai interleukin (Ahmadian *et al.*, 2013; Knethe *et al.*, 2007).

## 6.2 Pengaruh Akupunktur pada Kadar TNF- $\alpha$ dalam Serum

Pada penelitian ini didapatkan kadar TNF- $\alpha$  pada pasien pre akupunktur maupun post akupunktur tidak mengalami perubahan yaitu rata-rata sebesar 2.14pg/ml (gb.5.1). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya pada hewan coba, dimana studi pada tikus model inflamasi ditemukan bahwa akupunktur manual selama 30 menit pada titik ST36 yang dilakukan 60 menit pasca induksi lipopolysacharide (LPS), mengindikasikan adanya penurunan kadar TNF- $\alpha$  pada serum (Lim *et al.*, 2016). Selain itu penelitian lain juga mengemukakan bahwa akupunktur manual pada titik Suzanli (ST36) menyebabkan penurunan kadar TNF- $\alpha$  dalam serum pada tikus artritis (Yim *et al.*, 2007).

Sebuah studi pada manusia, ditemukan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada serum wanita sehat memiliki kadar yang sangat rendah, namun kadarnya akan meningkat pada pasien dengan kanker payudara. Kadar TNF- $\alpha$  yang rendah juga masih di dapatkan pada serum wanita yang mengalami hiperplasia sel kanker, dan mulai meningkat pada serum wanita yang mengalami kanker payudara primer (Martinez *et al.*, 2017). Ketidakmampuan akupunktur menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dimungkinkan karena kanker payudara yang dialami pasien pada penelitian ini sudah pada stadium akhir dan adanya metastasis. Selain itu peningkatan nutrisi yang terjadi belum dapat meningkatkan respon tubuh terhadap perlawanannya penyakit diduga dikarenakan jenis nutrisi yang masih kurang memadai terlihat dari rendahnya status ekonomi pasien dan penanggung jawabnya (tabel 5.1).

Namun demikian pada penelitian ini akupunktur mampu mempertahankan kadar TNF- $\alpha$  agar tidak terjadi peningkatan yang dapat memperparah kondisi kakeksia pasien. Dengan demikian akupunktur mampu menghambat progresi kakeksia dengan menjaga stabilitas kadar TNF- $\alpha$  dalam serum.

## 6.3 Pengaruh Akupunktur pada Kadar IL-6 dalam Serum

Hasil pada penelitian ini menunjukkan terjadi sedikit penurunan kadar IL-6 pada pasien setelah delapan kali dilakukan akupunktur manual. Penurunan kadar IL-6 pada pasien sebesar 0.2 pg/ml (Gb. 5.2). Namun demikian penurunan kadar IL-6 pada pasien tidak berbeda nyata ( $p>0.05$ ). Kurangnya efektifitas akupunktur dalam penurunan kadar IL-6 dimungkinkan karena sebagian besar dari pasien mengalami kanker payudara stadium lanjut dan metastasis. Lima dari tujuh pasien menderita kanker payudara stadium 3 dan 4, yang disertai adanya penjalaran pada kelenjar limfe, dua pasien mengalami metastase di liver dan satu orang pasien mengalami metastase di paru (tabel 5.1). Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang memaparkan bahwa ukuran tumor yang kecil dan tidak adanya penjalaran di kelenjar limfe pada kanker payudara HER2 negatif, berhubungan dengan peningkatan efektifitas terapi kombinasi anthracycline dan 5FU (Halfter *et al.*, 2016).

Kadar IL-6 serum yang menurun pada penelitian ini, menjelaskan bahwa akupunktur manual mampu menghambat progresifitas kanker payudara. Sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh (Yokoe *et al.*, 2000) yang mengemukakan bahwa pada kanker payudara yang progresif, kadar IL-6 secara bertahap akan terus meningkat sampai terjadi kematian pasien. Selain itu akupunktur manual pada penelitian ini juga memungkinkan dapat menghambat inaktivitas fisik dan gangguan metabolism yang lebih parah pada pasien. Penelitian sebelumnya memaparkan bahwa peningkatan IL-6 sistemik merupakan biomarker adanya keparahan tumor, inaktivitas fisik dan gangguan metabolisme. Sedangkan IL-6 intratumor berkaitan dengan pertumbuhan sel tumor dan metastasis (Sanguineti *et al.*, 2015).

#### 6.4 Pengaruh Akupunktur pada nilai BMI

Sitokin pro-inflamasi meregulasi metabolism energi secara lokal maupun sistemik melalui beberapa mekanisme. Secara lokal, terdapat kompetisi antara sel

host dan sel kanker untuk mendapatkan energi dan suplay nutrisi. Dalam hal ini sitokin akan menghambat atau membunuh sel host. Secara sistemik, mediator inflamasi menyebabkan supresi nafsu makan di hipotalamus (Grossberg *et al.*, 2010). Peningkatan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  juga berhubungan dengan adanya anoreksia pada penderita kanker (Fearon *et al.*, 2012). Hasil pada penelitian ini juga membuktikan bahwa akupunktur manual memiliki efek positif pada anoreksia. *Functional Assessment of Anorexia-Cachexia Therapy* (FAACT) version of Anorexia-Cachexia Subscale (AC/S-12) digunakan untuk mengukur nafsu makan pada semua responden pada penelitian ini. Sebelum intervensi akupunktur, didapatkan data bahwa skor rata-rata 27 meningkat menjadi 33 setelah akupunktur. Hal tersebut berarti bahwa akupunktur meningkatkan nafsu makan pada pasien kanker payudara dengan kaheksia. Penggunaan titik-titik akupunktur Neiguan (PC6) dan Suzanli (ST36) dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa titik PC6 dan ST36 dapat mencegah mual dan muntah yang dapat menurunkan anoreksia (Yan *et al.*, 2013).

Pada awal penelitian dari seluruh pasien didapatkan kondisi *critical weight loss* (CWL) pada 3 pasien (43%) dari seluruh pasien,  $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$  sebanyak 5 pasien (71%) dan  $FFMI < 15$  pada 5 orang (71%). Setelah 8 kali tindakan akupunktur, pasien masih mengalami penurunan berat badan rata-rata sebesar 0.27 kg atau 0.57%. Seperti halnya berat badan, BMI pada pasien mengalami sedikit penurunan rata-rata sebesar  $0.10 \text{ kg/m}^2$ . Pada penelitian ini memaparkan bahwa akupunktur dapat mempertahankan kondisi agar tidak terjadi penurunan berat badan dan BMI yang dapat terus berlanjut jika tidak dilakukan intervensi.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Grundmann *et al* (2019), yang memaparkan bahwa terapi akupunktur dapat meningkatkan berat badan setelah 2 minggu pasca tindakan. Namun pada

penelitian ini penurunan berat badan dan BMI yang terjadi lebih rendah dari penelitian sebelumnya sebesar yaitu 1,3% pada pasien kanker GI tract yang dilakukan akupunktur (Grundmann *et al.*, 2015) dan penurunan BB 5% pada pasien dengan kemoterapi paliatif (Buskermolen *et al.*, 2012). Dengan demikian akupunktur dapat menghambat progresi dan keparahan kaheksia pada penderita kanker payudara. Pada penelitian ini juga didapatkan tidak ada perubahan kadar TNF- $\alpha$  setelah delapan kali kupunktur. Sitokin TNF- $\alpha$  juga menyebabkan penurunan intake makanan, peningkatan *resting energy expenditure*, gluconeogenesis dan penurunan pengikatan asam lemak oleh adiposit (Ezeoke & Morley, 2015).

Penurunan berat badan pada pasien post akupunktur pada penelitian ini dimungkinkan karena hilangnya jaringan adiposa pada kaheksia terutama disebabkan oleh peningkatan lipolysis akibat adanya peningkataan *turnover* gliserol dan *free fatty acids* (FFA). Selain itu terjadi peningkatan kadar *lipid mobilizing factor* (LMF) yang merupakan faktor katabolik yang berpengaruh langsung pada jaringan adipose dengan melepaskan *free fatty acid* dan gliserol. LMF berikatan dengan  $\beta 3$ -adrenegic receptor dengan afinitas yang tinggi.  $\beta 3$ -adrenegic receptor berperan penting dalam regulasi lipolysis, energy expenditure, dan siklus asam lemak triglyceride pada populasi normal. Selain hilangnya jaringan adipose, pada kaheksia juga terjadi perubahan komposisi dan struktur lipid dengan peningkatan dimensi dan perubahan ultrastruktur jaringan adipose. Selanjutnya, ukuran sel dan volume adiposit berhubungan dengan produksi TNF- $\alpha$  dalam serum. (Gould *et al.*, 2013).

## 6.5 Pengaruh Akupunktur pada Komposisi Tubuh (FM dan FFM)

Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa akupunktur dapat diterima dan feasible pada pasien kanker payudara dengan kaheksia. Selama pelaksanaan

tindakan akupunktur, tidak ada efek samping negatif yang dapat dilihat oleh peneliti maupun keluhan dari pasien. Pada penelitian ini juga bertujuan mengamati efek akupunktur terhadap komposisi tubuh pasien kanker payudara dengan kaheksia. Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kaheksia antara lain peningkatan *energy expenditure*, penurunan intake makanan dan gangguan sirkulasi hormon seperti insulin, leptin dan katekolamin. Peningkatan kebutuhan energi pada kaheksia dapat terjadi akibat dari peningkatan progresi kanker seperti halnya peningkatan katabolisme dan produksi mediator inflamasi (Tisdale *et al.*, 2002).

Penurunan prosentase FFM pada penelitian ini mengindikasikan bahwa pasien mengalami peningkatan *turnover* protein seluruh tubuh akibat dari peningkatan pemecahan protein otot. Hal tersebut terjadi akibat degradasi protein otot melalui beberapa jalur proteolitik dan bersamaan dengan penurunan sintesis protein (Tisdale *et al.* 2009). Penurunan sintesis protein dapat terjadi akibat penurunan konsentrasi insulin plasma dan sensitifitas insulin di otot rangka, dimana metabolisme asam amino sebagian dapat berubah oleh adanya penurunan sensitifitas insulin (Ardies, 2002). Insulin berperan meningkatkan pergerakan asam amino ke dalam otot lurik, meningkatkan sintesis protein dan menghambat degradasi protein. Dengan demikian, penurunan sensitivitas insulin di otot rangka mencegah penyerapan insulin yang berlanjut pada asam amino dan menekan sintesis protein (Gould *et al.*, 2013).

Seiring dengan kadar TNF- $\alpha$  yang tidak mengalami perubahan pada post

akupunktur, dimungkinkan stabilitas kadar TNF- $\alpha$  belum cukup untuk merubah nilai FFM pada pasien. TNF- $\alpha$  berperan penting pada kejadian resistensi insulin pada kaheksia, dimana resistensi insulin dan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  sering terjadi pada inflamasi kronis. TNF- $\alpha$  bertanggung jawab terhadap peggambatan aktivitas *tyrosine phosphorylase* dari reseptor insulin yang menyebabkan

gangguan penyerapan glukosa yang dimediasi insulin. Penurunan sintesis protein juga terjadi akibat penurunan kadar translasi protein, suplay asam amino atau keseimbangan asam amino yang dibutuhkan untuk sintesis protein (Tisdale *et al.*, 2002). Hilangnya aktifitas fisik pada pasien kaheksia sangat mungkin akibat supresi sintesis protein. Selain itu tidak adanya stimulus aktifitas fisik pada orang dengan inaktivitas fisik menyebabkan homeostasis metabolismik terganggu yang mengakibatkan hilangnya otot dan fungsi fisik (Paddon *et al.*, 2006).

Pada kaheksia, terdapat kondisi penurunan *fat-free mass* (FFM) yang bisa diikuti dengan peningkatan atau abnormalitas *fat mass* (FM). Kondisi rendahnya FFM dan peningkatan FM dapat terjadi akibat sindrom metabolik, penyakit kardiovaskuler dan penurunan fungsi fisik (Prado *et al.*, 2012). Pada penelitian ini, terjadi penurunan FFM sebesar 0.40%. Penurunan nilai FFM yang sangat kecil pada pasien post akupunktur, mengindikasikan bahwa akupunktur mampu menghambat kerusakan aktifitas metabolismik selama intervensi. Hal yang sama pada penelitian sebelumnya bahwa akupunktur dapat mempertahankan nilai FFM pada kanker Gastrointestinal (Grundmann *et al.*, 2019). Rendahnya nilai FFM pada penderita kanker dengan kaheksia mengindikasikan bahwa proses inflamasi menggunakan protein yang seharusnya digunakan untuk mempertahankan massa otot (Buskermolen *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini, akupunktur mempertahankan nilai FFM pada pasien, mengindikasikan bahwa akupunktur menghambat progresi *muscle wasting*. Namun demikian, mekanisme akupunktur pada *muscle wasting* manusia sangat terbatas. Studi sebelumnya pada tikus coba, akupunktur dengan frekuensi rendah dapat mencegah terjadinya atrofi otot dan meningkatkan regenerasi otot melalui peningkatan *muscle-specific microRNAs* miR-1 dan miR-206 (Su *et al.*, 2016).

Studi lain juga mengemukakan bahwa elektro-akupunktur pada tikus dapat

mencegah atrofi melalui jalur IGF-1/AKT dan ekspresi gen myostatin (Takaoka *et al.*, 2011).

Sinyal akupunktur dari titik akupunktur (akupoint) berjalan melalui saraf vagus afferent menuju otak. Kemudian sinyal akupunktur menstimulasi ACTH dari otak untuk mengaktifkan jalur anti-inflamasi. Akupunktur juga menurunkan sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-18 dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi (IL-10) untuk mengontrol respon anti inflamasi (Kavoussi & Ross, 2007).

Peningkatan IL-6 juga berhubungan dengan kondisi *wasting* pada penderita kanker dengan kaheksia baik pada manusia maupun hewan coba (Narsale & Carson, 2014). Studi sebelumnya pada 28 pasien kaheksia dilaporkan bahwa IL-6 merupakan satu-satunya sitokin yang mengalami peningkatan pada pasien yang mendekati kematian (Iwase *et al.*, 2004).

Proses inflamasi berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan kebutuhan energi dalam tubuh. Distribusi energi dan kebutuhan energi dalam jaringan dipengaruhi oleh proses inflamasi (Wang & Ye, 2015). Pada tikus model kanker kolorektal, peningkatan IL-6 seiring dengan hilangnya lemak dan otot (Baltgalvis *et al.*, 2008). Sedangkan penurunan IL-6 diserum pasien kanker payudara stadium lanjut berhubungan dengan peningkatan kembali berat badan pasien (Kurebayashi, 2000). Pada penelitian ini didapatkan kadar IL-6 yang menurun dan TNF- $\alpha$  yang konstan pada pasien. Seiring dengan penurunan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang konstan, perubahan nilai BMI, FM dan FFM yang terjadi sangat kecil atau relatif konstan.

Studi sebelumnya memaparkan bahwa paparan IL-6 pada otot skeletal menyebabkan *skeletal wasting* melalui jalur proteasome dan *autophagy protein degradation*. Aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan AMP-activated kinase (AMPK) oleh IL-6 dapat meningkatkan progresi kaheksia. Peghambatan IL-6 dan sinyaling yang berhubungan dapat mencegah dan memperbaiki beberapa gejala

kaheksia (Narsale & Carson, 2014). Studi sebelumnya juga memaparkan bahwa IL-6 menyebabkan mobilisasi lipid dan pemecahan protein di otot skeletal tikus (Bonetto et al., 2011) dan manusia (Moses et al., 2009). Kadar TNF- $\alpha$  yang konstan pada penelitian ini menyebabkan nilai BMI dan komposisi tubuh yang relatif konstan. Pada penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa TNF- $\alpha$  berperan pada aktivasi turnover protein, yang menyebabkan hilangnya otot rangka. Namun demikian pada studi yang lain, pemberian infus recombinant human (rh) TNF- $\alpha$  selama 4 jam tidak berefek pada turnover protein. Hal yang berbeda pemberian infus rhIL-6 selama 3 jam, meurunkan turnover protein otot hingga 50%, menekan sintesis dan kerusakan protein otot. Selain berperan pada pemecahan protein, TNF- $\alpha$  juga berpengaruh pada stimulasi lipolysis dan supresi lipoprotein lipase (LPL). LPL bertanggung jawab dalam hidrolisis asam lemak dari lipoprotein plasma, yang kemudian dibawa ke adiposit untuk sintesis trigliserol (Petersen et al., 2009).

Nilai BMI, FM dan FFM yang konstant pasca akupunktur pada penelitian

ini mengindikasikan bahwa akupunktur mampu mencegah progresi kaheksia.

Selain itu indeks FFM (FFMI) pada penelitian ini juga diukur untuk mengukur

mortality risk pada pasien. Studi sebelumnya memaparkan bahwa pasien yang

mengalai CWL dan normal FFMI tidak mengalai resiko kematian pada satu tahun

pertama, namun pasien dengan CWL dan FFMI yang rendah dapat meningkatkan

resiko kematian. Resiko kematian juga meningkat pada pasien dengan kondisi

kombinasi CWL, BMI dan FFMI yang rendah tidak demikian pada pasien dengan

CWL, BMI yang tinggi dan FFMI yang tinggi. CWL merupakan kondisi dimana

pasien kehilangan berat badan  $>5\%$  pada satu bulan sebelumnya atau  $>10\%$  pada

6 bulan sebelumnya. Pasien dengan BMI dan FFMI yang rendah menandakan

hilangnya pasokan energi dan protein tubuh (de van der Schueren et al., 2018).

Kaheksia merupakan akibat dari ketidakseimbangan regulasi sintesis dan degradasi protein. *Muscle wasting* diatur oleh ligan ekstraseluler yang mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan intraseluler. Beberapa sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6), telah terbukti memicu terjadinya *muscle wasting*, melalui aktivasi jalur *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) dan Janus Kinase–Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT). (Miyamoto *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini terdapat penurunan kadar IL-6 dalam serum, sedangkan kadar TNF- $\alpha$  berada pada nilai konstan baik sebelum maupun setelah akupunktur. Demikian juga nilai BMI, dan komposisi tubuh pasien yang mengalami sedikit sekali penurunan pasca tindakan akupunktur. Penurunan kadar IL-6 yang terjadi pada penelitian ini, mengindikasikan bahwa akupunktur berpengaruh pada sinyaling IL6. Ikatan IL-6 dengan reseptornya menginduksi homodimerisasi gp130 dan kompleksnya, yang mengaktifkan sinyaling JAK–STAT-3. Fosforilasi STAT3 membentuk dimer dan translokasi ke dalam nukleus, yang menyebabkan peningkatan degradasi protein. Aktivasi IL-6/JAK-STAT yang lama menyebabkan mekanisme tumorigenesis seperti halnya *muscle wasting* pada kaheksia pasien kanker (Miyamoto *et al.*, 2016).

Demikian juga pada kadar TNF- $\alpha$  dalam penelitian ini yang dapat dipertahankan kadarnya setelah akupunktur. Pada pensinyalan TNF- $\alpha$  dan IL-1, ikatan TNF- $\alpha$  atau IL-1 dengan reseptornya mengaktifkan kompleks IKK yang memfosforilas protein I $\kappa$ B $\alpha$ . Fosforilasi yang diinduksi sinyal ini menargetkan I $\kappa$ B $\alpha$  untuk poli-ubiquitinasi dan degradasi selanjutnya oleh proteasome, sehingga memungkinkan kompleks RelB/p52 translokasi ke inti untuk mentranskripsi masing-masing gen target. Protein family NF- $\kappa$ B terdiri dari lima faktor transkripsi (p65 [Rel A], Rel B, c-Rel, p52, dan p50), yang diekspresikan di otot rangka dan memediasi beberapa proses tergantung pada tipe sel dan trigernya. Aktivasi

dimmer NF- $\kappa$ B (p50-RelA or p52-RelB) ditranslokasi menuju nukleus yang kemudian mengatur *muscle wasting* melalui peningkatan ekspresi Atrogin-1 (juga dikenal sebagai MAFbx) dan muscle RING finger protein 1 (MuRF1) menyebabkan penurunan regenerasi otot dan peningkatan degradasi protein otot melalui mekanisme ubiquitin proteasome dependent (Li *et al.*, 2008). Ubiquitin-proteasome system (UPS) merupakan regulator utama pemecahan protein bersama enzim utama dalam sistem ini yaitu E3 (ubiquitin ligase) (Miyamoto *et al.*, 2016). Selain itu, hasil penelitian Lin *et al* (2015) memaparkan bahwa tindakan akupunktur menyebabkan penurunan Reactive Oxygen (ROS) pada tikus coba dengan iskemia serebral. Dimana ikatan TNF-  $\alpha$  dengan reseptor TNF-  $\alpha$  tipe 1 (TNFR1), menyebabkan peningkatan produksi ROS yang dapat mengaktifkan NF- $\kappa$ B, yang berlanjut pada peningkatan aktifitas jalur ubiquitin dan meningkatkan degradasi protein (Reid & Li, 2001).

Tidak adanya peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada penelitian ini menunjukkan bahwa hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada hewan coba bahwa EA pada titik Quchi (LI11) dan Zusani (ST36) dapat meregulasi miR-9 yang dimediasi sinyaling jalur NF- $\kappa$ B dan menurunkan sekresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada tikus coba dengan stroke iskemik (Liu *et al.*; 2016). Selain itu, EA juga menurunkan sekresi IKK $\alpha$  dan IKK $\beta$  dan membatasi fungsinya pada aktivasi jalur sinyaling NF- $\kappa$ B dan meningkatkan sitokin antiinflamasi seperti IL-4 dan IL-10 dan dapat memperbaiki inflamasi selama fase akut iskemia serebral fokal (Jiang *et al.*, 2017). Sedangkan pada penelitian sebelumnya, membuktikan bahwa akupunktur dapat menurunkan prosentase Antrogin-1 and MuRF1 (Atrophy related E3 ubiquitin ligases) pada otot soleus dua minggu pasca tindakan akupunktur (Onda *et al.*, 2011).

### 7.1. Kesimpulan

Tindakan manual akupunktur dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi IL-6, dan mempertahankan kadar TNF- $\alpha$ , nilai BMI dan komposisi tubuh pasien kanker payudara dengan kaheksia

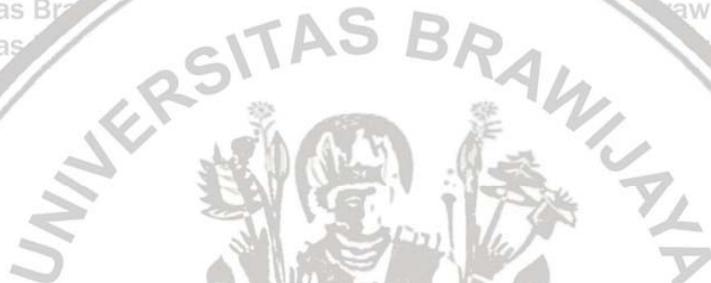
- a. Tidak ada perubahan kadar TNF- $\alpha$  pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia pasca 8 kali tindakan manual akupunktur
- b. Terdapat penurunan kadar IL-6 pada serum penderita kanker payudara dengan kaheksia pasca 8 kali tindakan akupunktur
- c. Terdapat penurunan BMI dan FFM, namun relatif konstan pada penderita kanker payudara dengan kaheksia pasca 8 kali tindakan akupunktur
- d. Terdapat peningkatan FM pada penderita kanker payudara dengan kaheksia pasca 8 kali tindakan akupunktur

### 7.2 Saran

- a. Perlu adanya penelitian lanjutan tentang aplikasi akupunktur pada pasien kanker payudara dengan jumlah sampel yang lebih besar yang dikaitkan dengan kualitas hidup pasien, akupunktur terhadap efektifitas terapi standar, dan kaitannya dengan faktor-faktor bio, psikososial dan spiritual pasien.
- b. Perlu adanya analisa kualitatif dan kuantitatif dari aspek nutrisi terkait peran akupunktur terhadap kaheksia dan kondisi malnutrisi.

### **7.3 Keterbatasan Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan sebatas pada penderita kanker payudara dengan keeksia yang sesuai dengan kriteria inklusi. Untuk itu penelitian ini tidak dapat di generalisasikan pada semua penderita kanker payudara diluar kriteria inklusi. Metode penelitian yang akan digunakan adalah *one-group pre and post test design*. Dengan metode tersebut, penelitian ini tidak dapat mengetahui efek akupunktur pada kontrol sehat maupun sakit.



**DAFTAR PUSTAKA**

- Aapro, M., Arends, J., Bozzetti, F., Fearon, K., Grunberg, S. M., Herrstedt, J., Strasser, F. 2014. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Annals of Oncology*. **25**(8): 1492–1499.
- Adams, M., & Jewell, A. P. 2007. The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *International Seminars in Surgical Oncology*. **4**: 10.
- Aguas, F., Martins, A., Gomes, T. P., de Sousa, M., Silva, D. P., & Portuguese Menopause Society and Portuguese Gynaecology Society. 2005. Prophylaxis approach to a-symptomatic post-menopausal women: breast cancer. *Maturitas*. **52** Suppl 1: S23-31.
- Ahmadian, M., Suh, J.M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A., Downes, M., et al. 2013. PPAR $\gamma$  signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nature Medicine*. **19**(5): 557-563.
- Aiello, E. J., Buist, D. S. M., White, E., & Porter, P. L. 2005. Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. **14**(3): 662–668.
- Alenmyr, L., Hogestatt, P.M., Zygmunt, G. 2009. TRPV1-mediated itch in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. **64**(5): 807-810
- Anaganti, S., Fernández-Cuesta, L., Langerød, A., Hainaut, P., & Olivier, M. 2011. p53-Dependent repression of focal adhesion kinase in response to estradiol in breast cancer cell-lines. *Cancer Letters*. **300**(2): 215–224.
- Aoyagi, T., Terracina, K. P., Raza, A., Matsubara, H., & Takabe, K. 2015. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. **7**(4): 17–29.
- Argilés, J. M., Busquets, S., Felipe, A., & López-Soriano, F.J. 2005. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. **37**(5), 1084–1104.
- Argilés, J. M., Busquets, S., Stemmler, B., & López-Soriano, F. J. 2014. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews. Cancer*. **14**(11): 754–762.
- Argilés, J. M., López-Soriano, F. J., Toledo, M., Betancourt, A., Serpe, R., & Busquets, S. 2011. The cachexia score (CASCO): a new tool for staging cachectic cancer patients. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. **2**(2): 87–93.
- Azeoke, C.C., and Morley, J.E. 2015. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *Journal of Cachexia and Sarcopenia Muscle*. **6**(4)

- Baltgalvis, K.A., Berger, F.G., Pena, M.M., Davis, J.M., Muga, S.J., Carson, J.A. 2008. Interleukin-6 and cachexia in apcMin/+mice. *American Journal of Physiology*. **294**(2): R393-401
- Banin Hirata, B. K., Oda, J. M. M., Losi Guembarovski, R., Ariza, C. B., Oliveira, C. E. C. de, & Watanabe, M. A. E. 2014. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. *Disease Markers*, 2014, e513158.
- Barton, M. K. 2017. Cancer cachexia awareness, diagnosis, and treatment are lacking among oncology providers. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **67**(2): 91–92.
- Batista, M. L., Peres, S. B., McDonald, M. E., Alcantara, P. S. M., Olivan, M., Otoch, J. P., Seelaender, M. 2012. Adipose tissue inflammation and cancer cachexia: possible role of nuclear transcription factors. *Cytokine*. **57**(1): 9–16.
- Bastida, A.V., Rosas, R.T., Pizano, L., Estrada, J., Acosta, A., Eutimio, M. 2014. Electrical stimulation at the ST36 acupoint protect against sepsis lethality and reduces serum TNF levels through vagus nerve and catecholamine-dependent mechanisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. **2014**: 1–8.
- Beason, T. S., Chang, S.-H., Sanfilippo, K. M., Luo, S., Colditz, G. A., Vij, R., Carson, K. R. 2013. Influence of Body Mass Index on Survival in Veterans With Multiple Myeloma. *The Oncologist*. **18**(10): 1074–1079.
- Blum, D., Omlin, A., Baracos, V. E., Solheim, T. S., Tan, B. H. L., Stone, P., Strasser, F. 2011. Cancer cachexia: A systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. **80**(1): 114–144.
- Bonetto, A., Aydogdu, T., Kunzevitzky, N., Guttridge, D.C. Khuri, S., Koniaris, L.G., Zimmers, T.A. 2011. STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *Plos One*. **6**(7): e22538
- Bonta, I. L. 2002. Acupuncture beyond the endorphin concept? *Medical Hypotheses*. **58**(3): 221–224.
- Bouffard, N. A., Cutroneo, K. R., Badger, G. J., White, S. L., Buttolph, T. R., Ehrlich, H. P., Langevin, H. M. 2008. Tissue stretch decreases soluble TGF- $\beta$ 1 and type-1 procollagen in mouse subcutaneous connective tissue: Evidence from ex vivo and in vivo models. *Journal of Cellular Physiology*. **214**(2): 389–395.
- Bruggeman, A. R., Kamal, A. H., LeBlanc, T. W., Ma, J. D., Baracos, V. E., & Roeland, E. J. 2016. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. *Journal of Oncology Practice*. **12**(11): 1163–1171.
- Buskermolen, S., Langius, J. A. E., Kruizinga, H. M., Lighthart-Melis, G. C., Heymans, M. W., & Verheul, H. M. W. 2012. Weight loss of 5% or more predicts loss of fat-free mass during palliative chemotherapy in patients with advanced cancer: A pilot study. *Nutrition and Cancer*, **64**(6), 826–832.

- Cabýoglu, M. T., Ergene, N., & Tan, U. 2006. The mechanism of acupuncture and clinical applications. *The International Journal of Neuroscience*. **116**(2): 115–125.
- Çelik, A., Acar, M., Erkul, C. M., & Gunduz, E. G. and M. 2015. *Relationship of Breast Cancer with Ovarian Cancer*. InTech. Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/a-concise-review-of-molecular-pathology-of-breast-cancer/relationship-of-breast-cancer-with-ovarian-cancer>. accessed August 12, 2016.
- Choi, E. M., Jiang, F., & Longhurst, J. C. 2012. Point specificity in acupuncture. *Chinese Medicine*, **7**: 4.
- Consul, N., Guo, X., Coker, C., Lopez-Pintado, S., Hibshoosh, H., Zhao, B., Acharyya, S. 2016. Monitoring Metastasis and Cachexia in a Patient with Breast Cancer: A Case Study. *Clinical Medicine Insights Oncology*. **10**: 83–94.
- Creighton, C. J. 2012. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics : Targets & Therapy*. **6**: 289–297.
- de Medeiros, M. A., Canteras, N. S., Suchecki, D., & Mello, L. E. A. M. 2003. Analgesia and c-Fos expression in the periaqueductal gray induced by electroacupuncture at the Zusani point in rats. *Brain Research*. **973**(2): 196–204.
- de van der Schueren, M. A. E., de Smoker, M., Leistra, E., & Kruizenga, H. M. (2018). The association of weight loss with one-year mortality in hospital patients, stratified by BMI and FFMI subgroups. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, **37**(5), 1518–1525.
- Dethlefsen, C., Højfeldt, G., & Hojman, P. 2013. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. **138**(3): 657–664.
- Dillenburg, C. V., Bandeira, I. C., Tubino, T. V., Rossato, L. G., Dias, E. S., Bittelbrunn, A. C., & Leistner-Segal, S. 2012. Prevalence of 185delAG and 5382insC mutations in BRCA1, and 6174delT in BRCA2 in women of Ashkenazi Jewish origin in southern Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. **35**(3): 599–602.
- Dumitrescu, R. G. 2012. Epigenetic markers of early tumor development. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. **863**: 3–14.
- Dumitrescu, R. G., & Cotarla, I. 2005. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. **9**(1): 208–221.
- Dzoljic, E. 2017. Acupuncture- Mediated Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway- A Review of the Literature. *Open Access Journal of Neurology & Neurosurgery*. **2**.
- Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Anker, S. D. 2008. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. **27**(6): 793–799.

- Ewald, I. P., Ribeiro, P. L. I., Palmero, E. I., Cossio, S. L., Giugliani, R., & Ashton-Prolla, P. 2009. Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. *Genetics and Molecular Biology*. **32**(3): 437–446.
- Fan, L., Goss, P. E., & Strasser-Weippl, K. 2015. Current Status and Future Projections of Breast Cancer in Asia. *Breast Care (Basel, Switzerland)*. **10**(6): 372–378.
- Fearon, K., Arends, J., Baracos, W. 2012. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Natural Reviews Clinical Oncology*. **10**(2): 90.
- Figueras, M., Busquets, S., Carbó, N., Almendro, V., Argilés, J.M., López-Soriano, F.J. 2005. Cancer cachexia results in an increase in TNF-alpha receptor gene expression in both skeletal muscle and adipose tissue. *International Journal of Oncology*. **27**(3):855-860.
- Fischer, C. P., Berntsen, A., Perstrup, L. B., Eskildsen, P., & Pedersen, B. K. 2007. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. **17**(5): 580–587.
- Fox, K. M., Brooks, J. M., Gandra, S. R., Markus, R., & Chiou, C.-F. 2009. Estimation of Cachexia among Cancer Patients Based on Four Definitions. *Journal of Oncology*. **2009**.
- Gancberg, D., Lespagnard, L., Rouas, G., Paesmans, M., Piccart, M., Di Leo, A., Larsimont, D. 2000. Sensitivity of HER-2/neu antibodies in archival tissue samples of invasive breast carcinomas. Correlation with oncogene amplification in 160 cases. *American Journal of Clinical Pathology*. **113**(5): 675–682.
- Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., Salehiniya, H. 2016. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. **17**(S3): 43-46
- Gould, D. W., Lahart, I., Carmichael, A. R., Koutedakis, Y., & Metsios, G. S. 2013. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. **4**(2): 111–124.
- Grossberg, A.J., Scarlett, J.M., Marks, D.L. 2010. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiology & Behavior*. **100**(5): 478-489
- Grundmann, O., Yoon, S. L., & Williams, J. J. 2015. Influence of acupuncture on bioelectrical impedance measures in patients with gastrointestinal cancer: Results of a pilot study. *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*, **33**(1), 16–22.
- Grundmann, O., Yoon, S. L., Williams, J. J., Gordan, L., & George, T. J. 2019. Augmentation of Cancer Cachexia Components With Targeted Acupuncture in Patients With Gastrointestinal Cancers: A Randomized Controlled Pilot Study. *Integrative Cancer Therapies*, **18**.

- Halfter, K., Hoffmann, O., Ditsch, N., Ahne, M., Arnold, F., paepke, S., Grab, D., Bauerfeid, I., Mayer, B. 2016. Testing chemotherapy efficacy in HER2 negative breast cancer using patient-derived spheroids. *Journal of Translational Medicine.* **14:** 112
- Han, J.-S. 2004. Acupuncture and endorphins. *Neuroscience Letters.* **361**(1–3): 258–261.
- Han, X., Wang, L., Shi, H., Zheng, G., He, J., Wu, W., Cai, Z. 2017. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer.* **17.**
- Harris, R. E., Zubieta, J.-K., Scott, D. J., Napadow, V., Gracely, R. H., & Clauw, D. J. 2009. Traditional Chinese Acupuncture and Placebo (Sham) Acupuncture Are Differentiated by Their Effects on  $\mu$ -Opioid Receptors (MORs). *NeuroImage.* **47**(3): 1077–1085.
- Heymsfield, S. B., Thomas, D., Nguyen, A. M., Peng, J. Z., Martin, C., Shen, W., Muller, M. J. 2011. Voluntary weight loss: systematic review of early phase body composition changes. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity.* **12**(5): e348-361.
- Hosey, A. M., Gorski, J. J., Murray, M. M., Quinn, J. E., Chung, W. Y., Stewart, G. E., Harkin, D. P. 2007. Molecular Basis for Estrogen Receptor  $\alpha$  Deficiency in BRCA1-Linked Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* **99**(22): 1683–1694.
- Ismail, L. A. A., Ibrahim, A. A., Abdel-Latif, G. A., El-Haleem, D. A. A., Helmy, G., Labib, L. M., & El-Masry, M. K. 2015. Effect of Acupuncture on Body Weight Reduction and Inflammatory Mediators in Egyptian Obese Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* **3**(1): 85–90.
- Iwase, S., Murakami, T., Saito, Y., Nakagawa. 2004. Steep elevation of blood interleukin-6 (IL-6) associated only with late stages of cachexia in cancer patients. *European Cytokine Network.* **15**(4): 312-316
- J Mills, P., Ancoli-Israel, S., Parker, B., Natarajan, L., Hong, S., Jain, S., Von Känel, R. 2008. Predictors of inflammation in response to anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *Brain, Behavior, and Immunity.* **22:** 98–104.
- Jagoe, R.T., Redfern, C.P.F., Roberts, R.G., Gibson, G.J., Goodship, T.H.J. 2002. Skeletal muscle mRNA levels for cathepsin B, but not components of the ubiquitin-proteasome pathway, are increased in patients with lung cancer referred for thoracotomy. *Clin Sci.* **102**:353–61.
- Jehn, C. F., Flath, B., Strux, A., Krebs, M., Possinger, K., Pezzutto, A., & Lüftner, D. 2012. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* **136**(3): 789–794.

- Jeyabalan, A. 2013. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity. *Nutrition Reviews*. **71**(01).
- Jiang, J., Luo, Y., Qin, W., Ma, H., Li, Q., Zhan, J., & Zhang, Y. 2017. Electroacupuncture Suppresses the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway by Upregulating Cylindromatosis to Alleviate Inflammatory Injury in Cerebral Ischemia/Reperfusion Rats. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. **10**.
- Jianli, C. 2006. The effect cupuncture on serum IgE level in patients with chronic urticaria. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Ts Chih Ying Wen Pan*. **26**(3): 189-190.
- Jiao, Q., Wu, A., Shao, G., Peng, H., Wang, M., Ji, S., Zhang, J. 2014. The latest progress in research on triple negative breast cancer (TNBC): risk factors, possible therapeutic targets and prognostic markers. *Journal of Thoracic Disease*. **6**(9): 1329–1335.
- Jing, X., Ou, C., Chen, H., Wang, T., Bin, Xu., Lu, S., Zhu, B.M. 2016. Electroacupuncture Reduces Weight Gain Induced by Rosiglitazone through PPAR. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. **2016**:12.
- Johnston, M. F., Ortiz Sánchez, E., Vujanovic, N. L., & Li, W. 2011. Acupuncture May Stimulate Anticancer Immunity via Activation of Natural Killer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*. **2011**: 481625.
- Jung, D.S., Lee, S.H. 2012. Effect of acupuncture and moxibustion in amouse model of alergic rhinitis. *Otolaryngology-head and neck surgery: Officiaal Journal of America cademy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. **146**(1): 19-25.
- Jurdana, M. 2009. Cancer cachexia-anorexia syndrome and skeletal muscle wasting. *Radiology and Oncology*. **43**(2): 65–75.
- Karningsih, K., Herlyssa, H., & Jomima, J. 2014. Lamanya Menderita Penyakit Mempengaruhi Penggunaan Pengobatan Komplementer Alternatif Pada Kanker Payudara. *Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kesehatan (JITek)*. **1**(2).
- Kasymjanova, G., Grossman, M., Tran, T., Jagoe, R. T., Cohen, V., Pepe, C., Agulnik, J. 2013. The potential role for acupuncture in treating symptoms in patients with lung cancer: an observational longitudinal study. *Current Oncology*. **20**(3): 152–157.
- Kavoussi, B., & Ross, B. E. 2007. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integrative Cancer Therapies*. **6**(3): 251–257.
- Kelly, G., & Strasser, A. 2011. The essential role of evasion from cell death in cancer. *Advances in Cancer Research*. **111**: 39–96.
- Kesler, S., Janelsins, M., Koovakkattu, D., Palesh, O., Mustian, K., Morrow, G., & S Dhabhar, F. 2012. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain, Behavior, and Immunity*. **30**.

- Khalil, S. F., Mohktar, M. S., & Ibrahim, F. 2014. The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases. *Sensors (Basel, Switzerland)*. **14**(6): 10895.
- Knethe, A., Soller, M., Brune, B. 2007. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR $\gamma$ ) and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp*. **55**: 19-25.
- Lan, L., Tao, J., Chen, A., Xie, G., Huang, J., Lin, J., et al. 2013. Electroacupuncture exerts anti-inflammatory effects in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via suppression of the TLR/NF- $\kappa$ B pathway. *Int J Mol Med* **31**:75–80.
- Li, H., Malhotra, S., & Kumar, A. 2008. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. **86**(10): 1113–1126.
- Lim H-D, Kim M-H, Namgung. 2016. Anti-inflammatory effect of acupuncture stimulation via the vagus nerve. *Plos One*. **11**(3): e0151882
- Miyamoto, Y., Hanna, D.L., Zhang, W., Baba, H., Lenz, H-J. 2016. Molecular pathways: cachexia signaling-a targeted approach to cancer treatment. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. **22**(16). 3999–4004.
- Khal, J., Wyke, S.M., Russell, S.T., Hine, A.V., Tisdale, M.J. 2005. Expression of the ubiquitin–proteasome pathway and muscle loss in experimental cancer cachexia. *Br J Cancer*. **93**:774–80.
- Knüpfer, H., & Preiß, R. 2007. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Research and Treatment*. **102**(2): 129–135.
- Kondrup, J., Allison, S. P., Elia, M., Vellas, B., & Plauth, M. 2003. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*. **22**(4): 415–421.
- Kurebayashi, J. 2000. Regulation of interleukin-6 secretion from breast cancer cells and its clinical implication. *Breast Cancer*. **7**(2): 124-129
- Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., Composition of the ESPEN Working Group. 2004. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. **23**(5): 1226–1243.
- Lainscak, M., von Haehling, S., Doehner, W., Sarc, I., Jeric, T., Ziherl, K., Suskovic, S. 2011. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. **2**(2): 81–86.
- Langevin, H. M., Bouffard, N. A., Badger, G. J., Churchill, D. L., & Howe, A. K. 2006. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *Journal of Cellular Physiology*. **207**(3): 767–774.

- Langevin, H. M., Churchill, D. L., Wu, J., Badger, G. J., Yandow, J. A., Fox, J. R., & Krag, M. H. 2002. Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. **16**(8):872–874.
- Langevin, H. M., & Yandow, J. A. 2000. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *The Anatomical Record*. **269**(6): 257–265.
- Lecker, S. H., Goldberg, A. L., & Mitch, W. E. 2006. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. **17**(7): 1807–1819.
- Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B., Shyr, Y., & Pietenpol, J. A. 2011. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation*. **121**(7): 2750–2767.
- Li, A., Lao, L., Wang, Y., Xin, J., Ren, K., Berman, B. M., Zhang, R. 2008. Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. **8**: 20.
- Liao, G.-S., Apaya, M. K., & Shyur, L.-F. 2013. Herbal Medicine and Acupuncture for Breast Cancer Palliative Care and Adjuvant Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. **2013**: e437948.
- Lim, H.-D., Kim, M.-H., Lee, C.-Y., & Namgung, U. 2016. Anti-Inflammatory Effects of Acupuncture Stimulation via the Vagus Nerve. *PLOS ONE*. **11**(3): e0151882.
- Liu, S.-J., Zheng, S.-S., Dan, Q.-Q., Liu, J., & Wang, T.-H. 2014. Effects of Governor Vessel electroacupuncture on the systematic expressions of NTFs in spinal cord transected rats. *Neuropeptides*. **48**(4): 239–247.
- Longhurst, J. C. 2010. Defining meridians: a modern basis of understanding. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. **3**(2): 67–74.
- Lu, S., Becker, K. A., Hagen, M. J., Yan, H., Roberts, A. L., Mathews, L. A., Jerry, D. J. 2008. Transcriptional responses to estrogen and progesterone in mammary gland identify networks regulating p53 activity. *Endocrinology*. **149**(10): 4809–4820.
- Ma, S. X., Ma, J., Moise, G., & Li, X. Y. 2005. Responses of neuronal nitric oxide synthase expression in the brainstem to electroacupuncture Zusani (ST 36) in rats. *Brain Research*. **1037**(1–2): 70–77.
- Ma, Y. 2007. Biomedical Acupuncture: An Evidence-Based Acupuncture Model. *Medical Acupuncture*. **19**(4): 217–224.
- MacPherson, H., Hammerschlag, R., Coeytaux, R. R., Davis, R. T., Harris, R. E., Kong, J.-T., Wayne, P. M. (2016). Unanticipated Insights into Biomedicine from

- the Study of Acupuncture. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. **22**(2): 101–107.
- Malek, H., Ebadi, M. M., Safabakhsh, R., Razavi, A., & Zaringhalam, J. 2015. Dynamics of the HPA axis and inflammatory cytokines: Insights from mathematical modeling. *Computers in Biology and Medicine*. **67**(Supplement C): 1–12.
- Mantovani, G., & Madeddu, C. 2010. Cancer cachexia: medical management. *Supportive Care in Cancer*. **18**(1): 1.
- Martinez-Rivera, M., & Siddik, Z. H. 2012. Resistance and gain-of-resistance phenotypes in cancers harboring wild-type p53. *Biochemical Pharmacology*. **83**(8): 1049–1062.
- Martinez-Reza, I., Diaz, L., Garcia-Becerra, R. 2017 Preclinical and clinical aspects of TNF- $\alpha$  and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. *Journal of Biomed Science*. **22**: 90
- McDonald, J., Allan, W., Cripps, P.K., Smith. 2013. The anti-inflammatory effects of acupuncture and their relevance to allergic rhinitis : a narrative and proposed model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. **2013**: 591796
- Minelli, E., Francescucci, B., Toschi, V., Iotti, S., Malucelli, E., & Maier, J. A. 2017. From East to West and Return: A Western Interpretation of Acupuncture. *Alternative & Integrative Medicine*. **6**(1): 1–4.
- Mitri, Z., Constantine, T., & O'Regan, R. 2012. The HER2 Receptors in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Cancer Research and Practice*. **2012**: e743193.
- Moses, A.G., Maingay, J., Sangster, K., Fearon, K.C., Ross, J.A. 2009. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: relationship to acute phase response and survival. *Oncology Reports*. **21**(4): 1091-1095
- Murphy, L. C., & Leygue, E. 2012. The role of estrogen receptor- $\beta$  in breast cancer. *Seminars in Reproductive Medicine*. **30**(1): 5–13.
- Muscaritoli, M., Aversa, Z., & Lucia, S. 2014. The conundrum of pre-cachexia existence. *Clinical Nutrition*. **33**(6): 1160.
- Nam, M.-H., Shik Yin, C., Soh, K.-S., & Choi, S. 2011. Adult Neurogenesis and Acupuncture Stimulation at ST36. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, **4**:153–158.
- Narsale, A. A., & Carson, J. A. 2014. Role of IL-6 In Cachexia – Therapeutic Implications. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. **8**(4): 321–327.
- Nieto, Y., Nawaz, F., Jones, R. B., Shpall, E. J., & Nawaz, S. 2007. Prognostic Significance of Overexpression and Phosphorylation of Epidermal Growth Factor

- Nishimura, R., Osako, T., Okumura, Y., Hayashi, M., Toyozumi, Y., & Arima, N. 2010. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **1**(5): 747–754.
- Noll, E., Shodhan, S., Madariaga, M. C., Page, C. R., Santangelo, D., Guo, X., Bennett-Guerrero, E. 2017. Randomized trial of acupressure to improve patient satisfaction and quality of recovery in hospitalized patients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. **18**(1): 110.
- Onda, A., Miyamoto, T., Fukabayashi, T. 2011. Effect of electro-acupuncture on skeletal muscle atrophy in mice. *Zen Nihon Shinkyu Gakkai Zasshi (Journal of the Japan Society of Acupuncture and Moxibustion)*, **61**(1), 59–67.
- Onitilo, A. A., Engel, J. M., Greenlee, R. T., & Mukesh, B. N. 2000. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical Medicine & Research*. **7**(1–2): 4–13.
- Ooe, A., Takahara, S., Sumiyoshi, K., Yamamoto, H., Kawai, J., & Shiba, E. 2012. Relationship between intrinsic subtypes and tumor responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Breast Disease*. **34**(1): 9–17.
- Paddon-Jones, D., Sheffield-Moore, M., Cree, M.G., Hewlings, S.J., Aarsland, A., Wolfe, R.R., Ferrando, A.A. 2006. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab*. **91**:4836–41.
- Panagiotis, Z., Vasileios, G., Anastasios, V., Konstantinos, S., Georgios, V., Stamatios, T., & Dimitrios, R. 2017. Acupuncture Treatment for Allergic Rhinitis: Why should Physicians Recommend it? *Journal of Clinical & Experimental Neuroimmunology*. **2**(1): 1–4.
- Park, J.-Y., Park, J. J., Jeon, S., Doo, A.-R., Kim, S.-N., Lee, H., Park, H.-J. 2014. From peripheral to central: the role of ERK signaling pathway in acupuncture analgesia. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*. **15**(5): 535–549.
- Patel, H. J., & Patel, B. M. 2017. TNF- $\alpha$  and cancer cachexia: Molecular insights and clinical implications. *Life Sciences*. **170**(Supplement C): 56–63.
- Petersen, A.M., Plomgaard, P., Fischer, C.P., Ibfelt, T., Pedersen, B.K., van Hall, G. 2009. Acute moderate elevation of TNF- $\alpha$  does not affect systemic and skeletal muscle protein turnover in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. **94**:294–299.
- Petruzzelli, M., Schweiger, M., Schreiber, R., Campos-Olivas, R., Tsoli, M., Allen, J., Wagner, E. F. 2014. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metabolism*. **20**(3): 433–447.

- Pfab, F.M; Marcus, B. 2005. Preventive effect of acupuncture on histamine-induced itch: a blinded randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The Journal of allergy and Clinical Immunology.* **116**(6): 1386-1388
- Pfitzenmaier, J., Vessella, R., Higano, C. S., Noteboom, J. L., Wallace, D., & Corey, E. 2003. Elevation of cytokine levels in cachectic patients with prostate carcinoma. *Cancer.* **97**(5):1211–1216.
- Porporato, P. E. 2016. Understanding cachexia as a cancer metabolism syndrome. *Oncogenesis.* **5**(2): e200.
- Prado, C.M.M., Smith, S.R., Wells, J., Stephan, B. 2012. Sarcopenic obesity: A critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutrition.* **31**(5): 583-601
- Purohit, A., Newman, S. P., & Reed, M. J. 2002. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Research: BCR.* **4**(2): 65–69.
- Pusztai, L., Mendoza, T. R., Reuben, J. M., Martinez, M. M., Willey, J. S., Lara, J., Hortobagyi, G. N. 2004. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine.* **25**(3): 94–102.
- Rattigan, Y., Hsu, J.-M., Mishra, P. J., Glod, J., & Banerjee, D. 2010. Interleukin 6 mediated recruitment of mesenchymal stem cells to the hypoxic tumor milieus. *Experimental Cell Research.* **316**(20): 3417–3424.
- Reid, M. B., & Li, Y.-P. 2001. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and muscle wasting: a cellular perspective. *Respiratory Research.* **2**(5): 269–272.
- Rivenbark, A. G., O'Connor, S. M., & Coleman, W. B. 2013. Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer: Challenges for Personalized Medicine. *The American Journal of Pathology,* **183**(4): 1113–1124.
- Robles, B., Upchurch, D. M., & Kuo, T. 2017. Comparing Complementary and Alternative Medicine Use with or without Including Prayer as a Modality in a Local and Diverse United States Jurisdiction. *Frontiers in Public Health.* **5**.
- Rosas, R.T., Yehia, G., Pena, G., Mishra, G., Bonilla, M., Eutimo, M. et al. 2014. Dopamine mediates the vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nat Med.* **20**(3):291-295
- Salgado, R., Junius, S., Benoy, I., Van Dam, P., Vermeulen, P., Van Marck, E., Dirix, L. Y. 2003. Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer. *International Journal of Cancer.* **103**(5): 642–646.
- Sanguinetti, A., Santini, D., Bonafe, M., Taffurelli, M., Avenia, N. 2015. Interleukin-6 and pro inflammatory status in the breast tumor microenvironment. *World Journal of Surgical Oncology.* **13:** 129
- Santen, R., Cavalieri, E., Rogan, E., Russo, J., Guttenplan, J., Ingle, J., & Yue, W. 2009. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-

- dependent, as well as independent, genotoxic effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1155**: 132–140.
- Soeharsono; Adikara, R.T.S. Widjajanto, E. 2009. Water injection on waer needling acupuncture analgesic effect. *Veterinaria Medica*. **2**(2): 115-118
- Seelaender, M., Batista, M., Lira, F., Silverio, R., & Rossi-Fanelli, F. 2012. Inflammation in cancer cachexia: To resolve or not to resolve (is that the question?). *Clinical Nutrition*. **31**(4): 562–566.
- Spadacio, C., & Barros, N. F. de. 2008. Use of complementary and alternative medicine by cancer patients: systematic review. *Revista de Saúde Pública*. **42**(1): 158–164.
- Staebler, F. 2011. The role of acupuncture in the treatment of breast cancer. *EJOM*. **6**(6): 6–21.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. 2010. What are Biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*. **5**(6), 463–466.
- Sullivan, N. J., Sasser, A. K., Axel, A. E., Vesuna, F., Raman, V., Ramirez, N., Hall, B. M. 2009. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene*. **28**(33): 2940–2947.
- Takaoka, Y., Ohta, M., & Sugano, A. (2011). Molecular Evidence: EA May Inhibit the Muscle Atrophy. *Acupuncture - Clinical Practice, Particular Techniques and Special Issues*.
- Thibault, R., Genton, L., & Pichard, C. 2012. Body composition: why, when and for who? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. **31**(4): 435–447.
- Tisdale, M. J. 2000. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. **16**(10): 1013–1014.
- Tisdale, M.J. 2002. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Genet*. **2**:862–871.
- Tisdale, M.J. 2009. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev*. **89**:381–410.
- Tsoli, M., & Robertson, G. 2013. Cancer cachexia: malignant inflammation, tumorkines, and metabolic mayhem. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. **24**(4): 174–183.
- Tuca, A., Jimenez-Fonseca, P., & Gascón, P. 2013. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. **88**(3): 625–636.
- Verhoef, M.J., Lewith, G., Ritenbaugh, C., Boon, H., Fleishman, S., Leis, A. 2005. Complementary and alternative medicine whole system research : beyond identification of inadequacies of the RCT. *Complementary Therapies in Medicine*. **13**(3): 206-212

- Wang, H. and Ye, J. 2015. Regulation of energy balance by inflammation: common theme in physiology and pathology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* **16**(1): 47-54.
- Wang, J., Zhao, H., Mao-Ying, Q.L., Cao, X.D., Wang, Y.Q., Wu, G.C. 2009. Electroacupuncture downregulates TLR2/4 and pro-inflammatory cytokine expression after surgical trauma stress without adrenal glands involvement. *Brain Res Bull.* **80**:89–94.
- Williamson, D., Gallagher, P., Harber, M., Hollon, C., Trappe, S. 2003. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway activation: effects of age and acute exercise on human skeletal muscle. *J Physiol.* **547**:977–87.
- White, J. P. 2017. IL-6, cancer and cachexia: metabolic dysfunction creates the perfect storm. *Translational Cancer Research.* **6**(2): S280–S285.
- Wong, M.-C., & Shen, H. J. 2010. Science-based Mechanism to Explain the Action of Acupuncture. *Journal of the Association of Traditional Chinese Medicine, UK*
- World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific, International Association for the Study of Obesity, & International Obesity Task Force. 2002. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment.*
- Xu, Y., Zhao, W., Li, T., Zhao, Y., Bu, H., & Song, S. 2017. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* **12**(10): e0186616.
- Yadav, B. S., Sharma, S. C., Chanana, P., & Jhamb, S. 2014. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology.* **5**(2): 125–133.
- Yager, J. D., & Davidson, N. E. 2006. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *The New England Journal of Medicine:* **354**(3): 270–282.
- Yan, C.C. peng, Y., Lin, Y.P., Yi, S.X., Chen, P., Hou, Y.L., Shi, D.M. 2013. Effect of manual acupuncture stimulation of Zusani (ST36) on gastric motility, and SP and motilin activities in gastric antrum and nucleus raphe magnus in gastric hyperactivity and hypoactivity rats. *Zen Ci Yan Jiu.* **38**(5): 345-351
- Yersal, O., & Barutca, S. 2014. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology.* **5**(3), 412–424.
- Yim, Y.K., Lee, H., Hong, H.E., Kim, Y.I., Lee, B.R., Son, C.G., Kim, J. E. 2006. Electro-acupuncture at acupoint St36 reduces inflammation and regulates immune activity in collagen induced arthritic mice. *Evid. Based Complementary Alternat Med.* **4**(1): 51-70.
- Yip, C.-H. 2009. Breast cancer in Asia. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.).* **471**: 51–64.
- Yokoe, T., Lino, Y., Morishita, Y. 2000. Trends of IL-6 and IL-8 levels in patients with recurrent breast cancer: preliminary report. *Breast Cancer.* **7**(3): 187-900



- Zhang, R.-X., Lao, L., Wang, X., Fan, A., Wang, L., Ren, K., & Berman, B. M. 2005. Electroacupuncture Attenuates Inflammation in a Rat Model. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. **11**(1): 135–142.
- Zhang, W.-T., Jin, Z., Luo, F., Zhang, L., Zeng, Y.-W., & Han, J.-S. 2004. Evidence from brain imaging with fMRI supporting functional specificity of acupoints in humans. *Neuroscience Letters*. **354**(1): 50–53.
- Zhang, Z.-J., Wang, X.-M., & McAlonan, G. M. 2012. Neural Acupuncture Unit: A New Concept for Interpreting Effects and Mechanisms of Acupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. **2012**: e429412.
- Zhou, W., Jiang, Z., Tian, J., Jiang, J., Li, N., Li, J. 2003. Role of NF- $\kappa$ B and cytokine in experimental cancer cachexia. *World Journal Gastroenterology*. **9**(7): 1567-1570.
- Zijlstra, F. J., van den Berg-de Lange, I., Huygen, F. J. P. M., & Klein, J. 2003. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators of Inflammation*. **12**(2), 59–69.



**Lampiran 1****PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN**

Saya adalah Laily Yuliatun, mahasiswa S3 Kedokteran, peminatan Biomedik Universitas Brawijaya Malang dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul **“Peran Akupunktur pada Sitaokin Proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6, Nilai BMI, Prosentase Fat Mass (FM) dan Free-Fat Mass (FFM) pada Pasien Kanker Payudara dengan Pre-Kaheksia”**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh akupunktur pada kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 dalam serum serta nilai BMI, prosentase FM dan FFM pada penderita kanker payudara dengan pre-kaheksia, diharapkan dapat memberi manfaat

1. Menambah khasanah pengetahuan mengenai manfaat akupunktur sebagai terapi komplementer pada penderita kanker payudara dengan pre-kaheksia.
2. Menjadi landasan bagi penelitian dalam bidang pengembangan terapi komplementer pada kanker payudara.
3. Diharapkan akupunktur dapat menjadi pilihan terapi komplementer yang aman, efektif dan murah sebagai upaya penanganan pre-kaheksia akibat kanker payudara dan meningkatkan kualitas hidup penderita.

Penelitian ini akan berlangsung selama 20 hari, yang terdiri dari pengambilan sampel darah pada hari pertama, kemudian tindakan akupunktur setiap 2 hari sekali mulai hari ke-2 sampai dengan hari ke-18, dan pada hari ke 20 diambil sampel darah kembali untuk memeriksa kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6. Sampel berupa darah vena yang akan diambil dengan cara mengambil darah di area siku tangan bagian dalam dengan menggunakan jarum suntik 5cc. Selain itu pada hari ke-1 dan ke-20 juga dilakukan penimbangan berat badan untuk perhitungan BMI dan pengukuran FM dan FFM dengan menggunakan alat BIA.

Prosedur akupunktur dan pengambilan sampel darah vena, mungkin menyebabkan rasa sakit, tetapi anda tidak perlu khawatir karena rasa sakit yang dirasakan sangat ringan, seperti digigit semut. Selain itu prosedur akupunktur dan pengambilan darah

vena dilakukan dengan teknik steril dan jarum satu kali pakai. Diharapkan penelitian ini tidak menimbulkan efek samping, karena berdasar pengalaman yang lalu tidak ada komplikasi serius akibat akupunktur dan pengambilan darah vena. Penimbangan berat badan dan pengukuran FM dan FFM dengan BIA merupakan metode yang sangat aman dan tidak terkait dengan tindakan invasif ataupun pemberian obat.

Keuntungan yang anda peroleh dalam keikutsertaan anda adalah diharapkan akupunktur dapat menjadi pilihan terapi komplementer yang aman, efektif dan murah sebagai upaya penanganan pre-kaheksia akibat kanker payudara dan meningkatkan kualitas hidup penderita.

Anda bebas memilih keikutsertaan dalam penelitian ini tanpa ada paksaan. Bila anda sudah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri/berubah pikiran setiap saat penelitian tanpa dikenai denda ataupun sanksi apapun dan tidak akan mempengaruhi pelayanan rumah sakit terhadap Anda.

Semua informasi yang berkaitan dengan identitas subjek penelitian akan dirahasiakan dan hanya akan diketahui oleh peneliti dan tim peneliti. Hasil penelitian akan dipublikasikan tanpa identitas subyek penelitian.

Selama proses penelitian, biaya pemeriksaan yang terkait dengan penelitian ditanggung peneliti. Selain itu tim peneliti juga akan melakukan kunjungan rumah setiap dua hari sekali untuk melakukan tindakan akupunktur maupun pengambilan sampel darah dan pengukuran berat badan maupun FM dan FFM di rumah Anda.

Saudara diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini. Bila sewaktu-waktu terjadi efek samping atau membutuhkan penjelasan lebih lanjut, saudara dapat menghubungi Laily Yuliatun no HP: 081333031103 atau melalui email [laily.fk@ub.ac.id](mailto:laily.fk@ub.ac.id)

## PENELITI

(Ns. Laily Yuliatun, S.Kep., M.Kep)

Lampiran 2jaya

**PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK  
BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa:

1. Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar penjelasan diatas dan telah dijelaskan oleh peneliti
2. Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia / tidak bersedia \*) untuk ikut serta menjadi salah satu subjek penelitian yang berjudul "**Peran Akupunktur pada Sitokin Proinflamasi TNF- $\alpha$  IL-6, Nilai BMI, Prosentase Fat Mass (FM) dan Free-Fat Mass (FFM) pada Pasien Kanker Payudara dengan Pre-Kaheksia**"

Malang, ..... , 2018

Peneliti

Saksi 1

Yang membuat pernyataan

( Laily Yuliatun )  
NIM. 117070100111010

(.....) (.....)

Saksi 2

\*) Coret salah satu

**Lampiran 3jaya****LEMBAR SKRINING PASIEN PRE-KAHEKSI**

No

Nama (inisial)

Umur

Alamat

Pendidikan

Pekerjaan pasien

Pekerjaan penanggung jawab pasien

Status Perkawinan

Suku

Grade/stadium Kanker

Riwayat KB

Riwayat tumor dalam keluarga

Berat Badan

Tinggi Badan

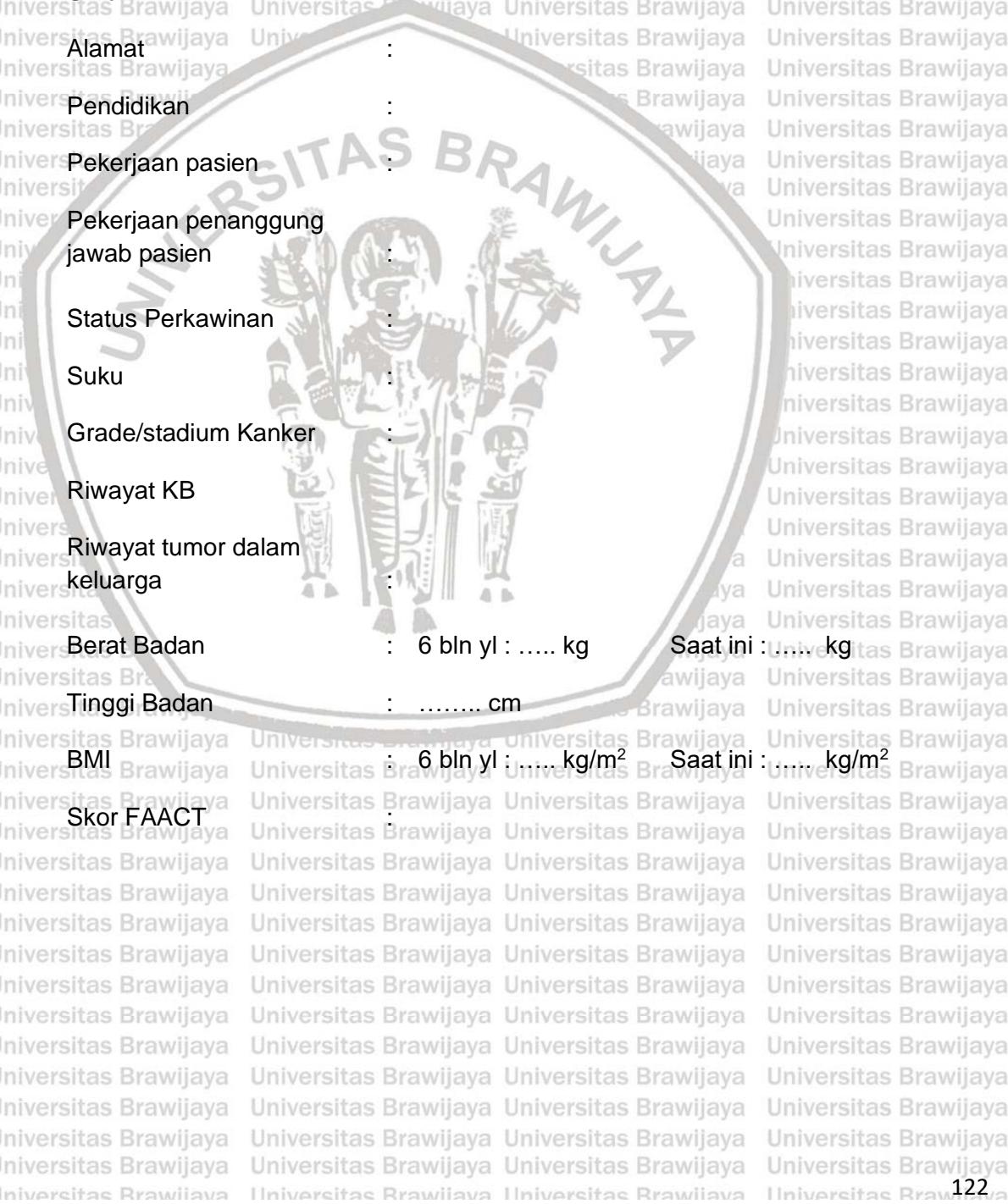
BMI

Skor FAACT

: 6 bln yl : ..... kg

Saat ini : ..... kg

: ..... cm

: 6 bln yl : ..... kg/m<sup>2</sup>Saat ini : ..... kg/m<sup>2</sup>

**Lampiran 4jaya****KUESIONER FAACT (seri AC/S-12)**

Lingkari atau beri tanda silang pada salah satu angka (0,1,2,3,4) sebagai jawaban sesuai dengan kondisi yang anda alami selama 7 hari terakhir

No	Kondisi yang dialami	Tidak sama sekali	Pernah	Kadang-kadang	Sering	Sangat sering
1	Saya memiliki nafsu makan yang baik	0	1	2	3	4
2	Jumlah makanan yang saya makan, mencukupi untuk kebutuhan tubuh saya	0	1	2	3	4
3	Saya khawatir dengan berat badan saya	0	1	2	3	4
4	Saya tidak suka dengan sebagian besar rasa makanan	4	3	2	1	0
5	Saya sangat perhatian agar saya terlihat kurus	4	3	2	1	0
6	Nafsu makan saya menurun drastis dengan cepat saat saya mulai makan	4	3	2	1	0
7	Saya mengalami gangguan untuk makan makanan pokok	4	3	2	1	0
8	Keluarga saya atau teman-teman saya memberi tekanan pada saya agar saya mau makan	4	3	2	1	0
9	Saya mengalami muntah	4	3	2	1	0

10	Saat saya makan, saya merasa kenyang dengan cepat	4	3	2	1	0
11	Saya mengalami sakit perut	4	3	2	1	0
12	Kesehatan umum saya meningkat	0	1	2	3	4

**Lampiran 6****a. Uji Nonparametrik berat badan, BMI, FFM dan FFM pre dan post Akupunktur****Test Statistics<sup>a</sup>**

	BWpreacupt - BWbeforesick	BWpostacupt - BWpreacupt	BMIpreacupt - BWbeforesick	BMIpostacupt - BMIpreacupt	FFMpostacupt - FFMpreacupt	FMpostacupt - FMpreacupt
Z	-2.366 <sup>b</sup>	-.508 <sup>b</sup>	-2.366 <sup>b</sup>	-.314 <sup>b</sup>	-.524 <sup>b</sup>	-.524 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.018	.611	.018	.753	.600	.600

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

**b. Uji Nonparametrik IL-6 dan TNF- $\alpha$  pre dan post Akupunktur****Test Statistics<sup>a</sup>**

	IL_6_postacupt - IL_6_preacupt	TNF_a_postacupt - TNF_a_preacupt
Z	-.169 <sup>b</sup>	-.775 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-tailed)	.866	.439

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

**Lampiran 5**

NO	UMUR	AGAMA	SUKU	STATUS	PDIIDIK	PKERJAAN	PKERJAAN Penaggung jwb	ALAMAT	STATUS	RIWAYA T KB	Riwayat Tumor	DIAGNOSA
1	58	Islam	Jawa	Kawin	SD	IRT	Tani	Beru, Bumiaji RT01/7, Batu	Menikah	Tidak KB	Tidak ada	T2N0M0
2	53	Islam	Jawa	Kawin	SMA	IRT	buruh seabutan	Dsn.Sembujo, RT03/01, Kepanjen	Menikah	Suntik	Tidak ada	T4bN1M0
3	52	Islam	Jawa	Kawin	SMA	Kar.swasta	kary swasta	Sumber Bangun, Lawang	Menikah	Tidak KB	Tidak ada	T4bN1Mparu
4	57	Islam	Jawa	Janda	SMP	IRT	buruh seabutan	Jl Raya Bakalan RT1/4 Bululawang	Janda	Tidak KB	Ada	T4bN1Mhepar
5	55	Islam	Jawa	Janda	SD	Pedagang	buruh seabutan	Baran RT05/6 Sukoanyar, Pakis	Janda	Suntik	Tidak ada	T4bN1Mhepar
6	47	Islam	Jawa	Kawin	SMA	Kar.swasta	kary swasta	Langlang I, RT8/1, Singosari	Menikah	IUD	Tidak ada	T2N0M0
7	57	Islam	Jawa	Kawin	SD	IRT	buruh seabutan	Jl. Langsep, PakisAji	Menikah	Tidak KB	Tidak ada	T4bN1M0

Nomor	Berat Bdn	Berat Badan		BMI		FM		FFM		IL-6		TNF-α	
		Pasien	6 bln yl	Pre Acupt	Post Acupt								
1	41,00		39,5		39,3	18,8	18,7	33,10	34,9	66,9	65,1	2,09	2,15
2	60,00		57,1		58,3	27,2	27,7	40,70	40,7	59,3	59,3	2,03	2,10
3	45,00		43,4		43,3	18,2	18,2	26,90	26,3	73,1	73,7	2,18	2,27
4	62,00		47,7		48,9	18,5	19,1	23,70	20,9	76,3	79,1	2,25	2,21
5	60,00		45,1		42,7	18,8	17,8	33,90	35,1	66,1	64,9	2,07	2,09
6	50,00		48,3		47,6	21,5	21,2	27,50	30,8	72,5	69,2	4,10	2,90
7	55,00		48,6		47,7	20,0	19,6	36,50	36,4	63,5	63,6	2,75	2,35