

# Peran Terapi Akupunktur pada Kondisi Leukopenia Kanker Payudara Pasien Kemoterapi

I NARESWARI, N.R. HARYOKO, H. MIHARDJA

Departemen Medik Akupunktur Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

Diterima: 30 Oktober 2017; Direview: 1 November 2017; Disetujui: 2 November 2017

## ABSTRACT

*Breast cancer is a malignant disease that has the highest against women. Management of breast cancer that is currently done is a combination of surgery and chemotherapy, because in addition to effective therapy, but also can extend the recurrence. Chemotherapy given a systemic therapy that has serious side effects, one of which the effects of myelosuppression. Leukopenia is a condition that requires proper treatment and immediately, because it can cause dose reductions and delays in chemotherapy. Medication is given on the condition of chemotherapy-induced leukopenia one of which is the provision of Granulocyte Stimulating Factor (G-CSF), but these drugs have side effects, and requires a high cost. Based on several studies, acupuncture is effective in treating conditions due to the effects of chemotherapy leukopenia, and give excellent results. Acupuncture can stimulate the formation of CSF thereby increasing the number of leukocytes in the blood and improve the function of hematopoiesis in bone marrow.*

**Keyword:** breast cancer, chemotherapy, side effect, leucopenia, acupuncture

## ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyakit keganasan yang menyerang wanita dan menduduki peringkat tertinggi. Tatalaksana kanker payudara yang saat ini banyak dilakukan adalah kombinasi pembedahan dan kemoterapi, karena terapi tersebut selain efektif, juga dapat memperpanjang masa kekambuhan. Kemoterapi yang diberikan merupakan terapi sistemik yang mempunyai efek samping cukup serius, salah satunya efek myelosupresi. Leukopenia merupakan kondisi yang memerlukan penanganan tepat dan segera, karena dapat menyebabkan penurunan dosis dan penundaan kemoterapi. Salah satu medikasi yang diberikan pada kondisi leukopenia akibat kemoterapi adalah pemberian *Granulocyte Stimulating Factor* (G-CSF). Namun, obat ini mempunyai efek samping dan membutuhkan biaya yang tinggi. Berdasarkan beberapa penelitian yang dilakukan, akupunktur efektif dalam mengatasi kondisi leukopenia akibat efek kemoterapi dan memberikan hasil yang sangat baik. Akupunktur dapat merangsang pembentukan CSF sehingga meningkatkan jumlah leukosit dalam darah dan memperbaiki fungsi hematopoiesis di sumsum tulang.

**Kata Kunci:** kanker payudara, kemoterapi, efek samping, leukopenia, akupunktur

## KORSPONDENSI:

I Nareswari

Departemen Medik  
Akupunktur Fakultas  
Kedokteran Universitas  
Indonesia/RSUPN  
Dr. Cipto Mangunkusumo.  
Email:  
i.nareswari@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang banyak menyerang perempuan dengan frekuensi paling banyak di dunia. Sebanyak 1,7 juta kasus baru terdiagnosis pada tahun 2012 dengan 53% kasus di antaranya terjadi di negara berkembang. Distribusi kanker payudara paling banyak terjadi di Asia dengan presentasi 59% pada populasi dunia. Kasus kematian akibat kanker payudara sebanyak 44% dan

survivor kanker payudara 37%.<sup>1</sup> Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi tumor dan kanker di Indonesia mencapai 1,4 per 1000 penduduk, dan kanker payudara menduduki peringkat tertinggi yang diderita perempuan dengan angka kejadian mencapai 40 per 100.000 penduduk perempuan.<sup>1,2</sup>

Sampai saat ini, tatalaksana kanker payudara, baik terapi pembedahan maupun non-pembedahan, bersifat kuratif atau paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup penderita. Terapi pembedahan seperti *simple mastectomy*, *radical mastectomy*, maupun *modified mastectomy* hanya bersifat lokal untuk menghilangkan tumor primer. Namun, dibutuhkan terapi sistemik seperti kemoterapi untuk membunuh sel-sel kanker yang ada pada payudara. Kemoterapi diberikan dengan tujuan terapi induksi, di mana kemoterapi diberikan sebagai monoterapi untuk kanker yang sudah bermetastasis dan tidak ada pilihan terapi lain. Kemoterapi juga dapat diberikan sebelum pembedahan untuk mengecilkan ukuran tumor, yang disebut sebagai *Neoadjuvant Chemotherapy*. Kemoterapi yang diberikan setelah pembedahan bertujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan dan meminimalkan metastasis, dikenal sebagai *Adjuvant Chemotherapy*.<sup>3</sup>

Obat-obatan kemoterapi terutama bekerja pada DNA yang merupakan komponen utama gen yang mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel. Kemoterapi bekerja dengan menghambat sintesis DNA dan RNA, juga merusak replikasi DNA, mengganggu transkripsi DNA oleh RNA, serta mengganggu kerja gen dan pembentukan protein. Obat kemoterapi tidak hanya membunuh sel kanker, namun dapat juga menyerang sel-sel sehat. Jaringan yang paling banyak mengalami kerusakan adalah organ yang mempunyai daya proliferasi tinggi, seperti traktus gastrointestinal, folikel rambut, dan sumsum tulang. Supresi sumsum tulang yang biasa terjadi sebagai efek samping kemoterapi salah satunya penurunan sel darah putih (leukopenia).<sup>4</sup>

Leukopenia merupakan salah satu efek samping yang terjadi akibat toksisitas obat kemoterapi. Leukopenia pasca-kemoterapi menjadi masalah yang penting yang membawa dampak negatif terhadap kualitas hidup penderita kanker, meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita. Leukopenia dapat terjadi segera atau beberapa hari setelah kemoterapi. Leukosit mencapai nilai terendah pada hari ke-7 sampai dengan hari ke-14 pasca-kemoterapi dan dapat terus berlanjut setelah obat dihentikan. Umumnya pemulihan terjadi 2 minggu setelah

penghentian terapi.<sup>4</sup> Adanya supresi hematopoietik akibat efek kemoterapi, termasuk leukopenia, dapat dipengaruhi beberapa faktor, antara lain gizi penderita, usia, pemberian radiasi, penyakit kronis maupun penyakit yang mengenai sistem hematopoietik. Terjadinya leukopeni pasca-kemoterapi dapat menimbulkan komplikasi yang berdampak buruk pada kondisi pasien, salah satunya infeksi, sehingga dibutuhkan penanganan segera untuk meningkatkan jumlah leukosit. Penanganan yang saat ini telah dilakukan salah satunya pemberian *Colony Growth Factor* (CGF) untuk meningkatkan jumlah sel darah putih selama dilakukan kemoterapi. Namun, pemberian obat ini membutuhkan biaya yang besar dan dapat menyebabkan beberapa efek samping yang mengganggu, seperti mialgia, demam, dan kemungkinan reaksi alergi.<sup>5</sup>

Beberapa penelitian tentang akupunktur mengatasi kondisi leukopenia pasca-kemoterapi telah dilakukan. Akupunktur dapat meningkatkan jumlah sel darah putih, terutama leukosit dan neutrofil sehingga dapat mencegah terjadinya infeksi; dan dalam jangka panjang menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan kualitas hidup pasien kanker.<sup>6-8</sup>

Neoplasma berkembang dari jaringan payudara, baik duktus maupun lobulus. Banyak faktor yang berperan dalam kejadian kanker payudara. Usia, jenis kelamin, faktor genetik, pengaruh hormonal, diet dan konsumsi alkohol, serta gaya hidup ikut berperan dalam berkembangnya penyakit kanker payudara. Pasien akan menyadari adanya penyakit apabila telah ditemukan adanya benjolan pada saat perabaan payudara. Sel-sel kanker kemudian merusak jaringan payudara sehingga terjadi perubahan bentuk pada payudara. Selanjutnya terjadi perubahan struktur kulit seperti kulit jeruk, yang disebut *peau d'orange*. Retraksi papilla juga sering terjadi pada stadium lanjut, disertai dengan discharge keruh bahkan disertai dengan darah. Ruam kemerahan dan bengkak menandakan adanya inflamasi pada jaringan payudara dan menyebabkan nyeri yang berat.<sup>9,10</sup>

Sel kanker timbul dari sel normal tubuh yang mengalami transformasi sebagai akibat dari kerusakan DNA akibat paparan kimiawi maupun fisik yang disebut dengan karsinogenesis. Kerusakan DNA menyebabkan mutasi gen vital yang mengontrol pembelahan sel sehingga terjadi hiperproliferasi sel yang tidak terkendali dan terjadi terus-menerus sehingga menimbulkan pertumbuhan jaringan yang abnormal yang disebut neoplasma. Pada tahap awal, neoplasma berkembang menjadi karsinoma in situ,

di mana sel pada jaringan tersebut masih terlokalisasi dan memiliki kemiripan dengan sel normal. Sel-sel neoplasma kemudian mengalami perubahan morfologi, fungsi, dan siklus pertumbuhan yang akhirnya menyebabkan disintegrasi dan hilangnya komunikasi antarsel. Sel-sel mempunyai kemampuan untuk menyerang jaringan biologis lain, baik pertumbuhan langsung di jaringan sekitarnya (invasif) maupun bermigrasi ke jaringan yang lebih jauh yang disebut metastasis. Perubahan ini muncul akibat modifikasi gen-gen yang mengatur proses proliferasi dan masa hidup sel yang berkaitan dengan sel-sel di sekitarnya. Proses ini menghasilkan adanya pembentukan massa akibat sel yang berproliferasi berlebihan.<sup>11</sup>

Pada kanker payudara, hiperproliferasi sel dapat menginvasi jaringan sekitar maupun jaringan tubuh yang lain. Pertumbuhan sel kanker umumnya terjadi pada duktus maupun lobules. Banyak faktor berperan dalam patogenesis kanker payudara, di antaranya kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi genetik akibat zat-zat karsinogen, kegagalan *immune surveillance* dalam pencegahan proses malignansi pada fase awal, faktor pertumbuhan yang abnormal dan malfungsi DNA *repairs* seperti BRCA1, serta BRCA2 dan p53.<sup>11</sup> Selain itu, paparan estrogen endogen yang berlebihan juga dapat berkontribusi dalam kejadian kanker payudara. Sebagian besar kasus kanker payudara merupakan kanker yang bergantung pada estrogen, dan sebagian lainnya merupakan kanker yang positif mengekspresi HER-2 berlebihan.<sup>9</sup>

## PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan kanker payudara tergantung dari jenis dan stadium kanker payudara. Terapi yang bersifat lokal dilakukan dengan tujuan menghilangkan tumor tanpa menimbulkan efek lain pada tubuh, di antaranya terapi pembedahan dan terapi radiasi. Terapi ini bermanfaat untuk kanker payudara stadium awal. Terapi medikamentosa yang diberikan secara oral maupun intravena merupakan terapi yang bersifat sistemik, karena dapat menjangkau sel kanker di mana pun di seluruh bagian tubuh.<sup>12</sup> Berdasarkan pedoman *National Cancer Institute*, pilihan terapi kanker payudara terdiri dari terapi pembedahan, terapi radiasi, terapi hormon, kemoterapi, dan terapi target.<sup>4</sup>

Kemoterapi merupakan pengobatan yang diberikan pada terapi kanker, baik secara oral maupun intravena. Obat-obatan kemoterapi bekerja secara sistemik

sehingga dapat membunuh sel sel kanker yang baik yang ada di sekitar tumor primer maupun yang menyebar ke daerah yang jauh dari tumor primernya. Tujuan dari pengobatan kemoterapi adalah mengobati kanker, dengan merusak sel-sel kanker itu sendiri, mengontrol penyakit dengan menghambat atau menghentikan pertumbuhan dan penyebaran tumor, serta sebagai terapi paliatif dengan mengurangi gejala yang timbul untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker.<sup>3</sup>

Obat-obat kemoterapi menimbulkan beberapa efek samping, di antaranya gangguan gastrointestinal seperti mual dan muntah, diare maupun konstipasi, ulserasi mukosa, kerontokan rambut bahkan alopecia, dan efek samping yang serius seperti myelosupresi. Efek sitotoksik obat kemoterapi sangat mengganggu sistem hematopoietik, dan mengganggu mekanisme pertahanan tubuh. Efek myelosupresi seperti leukopenia maupun neutropenia, merupakan kondisi yang serius akibat efek toksik obat kemoterapi dan dapat menyebabkan penundaan serta penurunan dosis kemoterapi. Kondisi tersebut dapat meningkatkan risiko infeksi. Myelosupresi disebabkan oleh kematian sel-sel progenitor pembentuk sel-sel darah, myelosupresi ditandai dengan adanya leukopenia, trombositopenia, maupun anemia yang tampak pada pemeriksaan darah tepi. Titik nadir myelosupresi biasanya terjadi pada 7-14 hari pasca-kemoterapi. Supresi masih dapat terus berlanjut setelah obat dihentikan, dan umumnya pemulihan akan terjadi 2 minggu setelah penghentian terapi.<sup>5</sup>

## **Chemotherapy-Induced leukopenia**

Leukosit merupakan komponen sel darah yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh. Terdapat dua jenis leukosit, yaitu granulosit yang terdiri dari neutrofil, eosinofil dan basofil; serta jenis Agranulosit terdiri dari monosit, limfosit, dan sel-sel plasma. Granulosit dan monosit berfungsi melindungi tubuh terhadap organisme dengan cara fagositosis. Limfosit dan sel-sel plasma berhubungan dengan sistem imun. Proses pembentukan leukosit yang disebut leukopoiesis berasal dari sel stem hemopoietik pluripoten yang kemudian berdiferensiasi menjadi *committed stem cell*. Leukopoiesis dirangsang oleh adanya faktor perangsang koloni (*colony stimulating factor*) yang dihasilkan oleh leukosit dewasa. Leukosit dibentuk di sumsum tulang, terutama jenis granulosit, dan disimpan dalam sumsum tulang sampai diperlukan dalam sirkulasi darah. Apabila kebutuhannya meningkat maka akan dilepaskan ke sirkulasi. Dalam sirkulasi darah

leukosit, terutama granulosit hanya bertahan singkat. Hal ini disebabkan leukosit jenis granulosit lebih cepat menuju daerah yang terinfeksi dan segera melakukan fungsinya dibanding dengan leukosit jenis agranulosit.<sup>13,14</sup>

Supresi sumsum tulang merupakan salah satu efek samping yang biasanya timbul akibat pemberian agen kemoterapi, termasuk anemia, trombositopenia, leukopenia, neutropenia, dan limfopenia. Leukopenia adalah kondisi penurunan jumlah leukosit pada darah tepi, di mana jumlah leukosit dalam darah kurang dari 4000/ $\mu$ l.<sup>15</sup> Karena neutrofil merupakan komponen leukosit granulosit yang paling banyak maka kondisi neutropenia diidentikkan dengan leukopenia. Terjadinya leukopenia maupun neutropenia disebabkan oleh adanya kelainan intrinsik, di mana produksi sel progenitor hemopoiesis berkurang. Faktor ekstrinsik di antaranya perubahan lingkungan sumsum tulang akibat infiltrasi tumor, fibrosis maupun efek radiasi dapat juga menyebabkan kelainan produksi sel progenitor hemopoiesis. Leukosit dapat bertahan 3-4 hari dalam darah tepi sehingga sumsum tulang akan terus memproduksi leukosit untuk dapat mempertahankan jumlah leukosit yang ada dalam darah tepi. Namun, efek sitotoksik obat-obat kemoterapi akan menurunkan kemampuan sumsum tulang untuk memproduksi leukosit akibat aktivitas proliferasi aktif prekursor leukosit dan waktu paruh leukosit dalam darah yang singkat.<sup>10,16</sup>

Mekanisme terjadinya mielosupresi akibat paparan kemoterapi dapat dijelaskan melalui tiga hal: (1) penurunan *Hemathopoietic Stem Cell* (HSCs) yang diakibatkan oleh induksi apoptosis; (2) perubahan kualitas fungsi replikasi HSC yang dihasilkan dari induksi penuaan HSC; dan (3) kerusakan sel stroma sumsum tulang atau lingkungan mikro HSC yang mendukung fungsi pembaharuan diri.<sup>5, 17</sup>

### Terapi Leukopenia

Saat ini, standar terapi yang digunakan dalam penanganan leukopenia pada pasien dengan kemoterapi adalah obat hematopoietik yang merangsang pembentukan sel-sel darah, yaitu *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) untuk meningkatkan sel darah putih dan jumlah hitung neutrofil. Penggunaan G-CSF biasanya diberikan pada pasien dengan jumlah leukosit kurang dari 1500 sell/ $\mu$ L.<sup>6</sup> Di RSCM, penggunaan G-CSF diberikan bila jumlah leukosit <2000/ $\mu$ L dan pada kasus tertentu digunakan sebagai profilaksis untuk

mencegah terjadinya leukopenia atau neutropenia. American Society of Clinical Oncology Updated Guideline pada tahun 2006 merekomendasikan penggunaan CSF sebagai profilaksis ketika pasien kanker payudara berisiko menjadi febrile neutropenia. National Comprehensive Cancer Network juga merekomendasikan penggunaan CSF ketika pasien kanker mempunyai risiko antara 10–20%.<sup>6</sup> Bagaimanapun, penggunaan G-CSF membutuhkan biaya yang besar dan menyebabkan efek samping yang tidak nyaman bagi pasien seperti myalgia, demam, dan kemungkinan reaksi alergi.<sup>6,8</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, akupunktur mempunyai efek yang sangat baik dalam mengatasi kondisi leukopenia akibat efek obat kemoterapi. Berbagai modalitas akupunktur telah digunakan, di antaranya manual akupunktur, elektroakupunktur, akuakupunktur, dan terapi tanam benang. Stimulasi manual akupunktur dapat meningkatkan imunitas dengan meningkatkan aktivitas sel NK pasien kanker payudara sehingga kualitas hidup penderita meningkat. Rangsang akupunktur manual juga terbukti meningkatkan jumlah leukosit penderita kanker payudara sehingga dapat mengatasi kondisi leukopenia akibat efek obat kemoterapi.<sup>18</sup> Modalitas akupunktur dengan stimulasi elektrik juga memiliki efek yang baik pada kondisi leukopenia. Frekuensi yang digunakan adalah frekuensi rendah (2Hz) selama 20–30 menit pada titik akupunktur tubuh. Stimulasi elektroakupunktur terbukti dapat meningkatkan kadar G-CSF dalam plasma dan dapat meningkatkan jumlah sel darah putih sehingga mencegah pasien kemoterapi jatuh pada kondisi leukopenia yang lebih parah.<sup>6</sup>

### Mekanisme Kerja Akupunktur

Mekanisme terapi akupunktur dalam terapi myelosupresi akibat pemberian kemoterapi sangat kompleks dan belum diketahui dengan jelas. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan efek terapi akupunktur untuk mengatasi kondisi leukopenia yang disebabkan efek pemberian obat-obat kemoterapi. Terapi akupunktur mempunyai efek sinergis yang baik selama kemoterapi dan efektif mengurangi efek myelosupresi yang disebabkan oleh obat kemoterapi. Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa mekanisme akupunktur dalam terapi leukopenia dihubungkan dengan adanya rangsangan pada fungsi hematopoietik sumsum tulang sehingga terjadi peningkatan jumlah sel darah putih, yang selanjutnya berkaitan dengan peningkatan fungsi imunitas sel T.<sup>7</sup>

Sebuah ulasan sistematis menyimpulkan mekanisme akupunktur pada supresi sumsum tulang setelah tindakan kemoterapi berkaitan dengan beberapa aspek, salah satunya adalah fungsi perbaikan DNA. Akupunktur dapat meningkatkan fungsi perbaikan DNA sel-sel di sumsum tulang, di mana akan membantu proliferasi stem sel hematopoietik dan diferensiasi sel-sel hematopoietik. Akupunktur juga dapat meregulasi pengeluaran sitokin melalui membrane sel. Pada penelitian menggunakan hewan coba, akupunktur terbukti dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi IL2 pada serum tikus yang disebabkan oleh pemberian *cyclophosphamide* (CTX), meningkatkan regulasi IL6, dan meningkatkan sel-sel imun pada tikus. Terapi akupunktur dapat mengurangi kerusakan berulang pada sumsum tulang akibat pemberian kemoterapi, merangsang maturasi sel-sel sumsum tulang, merangsang granulopoiesis di sumsum tulang, dan meningkatkan sel darah putih di perifer.<sup>19</sup> Akupunktur juga meningkatkan aktivitas serum *colony stimulating factor* dan meningkatkan proliferasi sel-sel progenitor sebaik mungkin.<sup>7</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Lu, dkk., menyimpulkan bahwa akupunktur dapat meningkatkan serum CSF dan memicu maturasi granulosit. Pada kelompok perlakuan, pasien yang menerima perlakuan akupunktur G-CSF meningkat 4x lebih banyak daripada kelompok kontrol.<sup>6</sup>

### Penelitian Akupunktur

Lu, dkk., dalam metaanalisisnya mengamati manfaat terapi akupunktur pada leukopenia akibat efek samping obat kemoterapi. Metaanalisis ini mengulas beberapa penelitian RCT dari Inggris dan Cina dari tahun 1979–2004. Dari total 174 artikel, hanya 11 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dengan total subjek 682 pasien. Populasi yang diambil adalah penderita kanker yang sedang menjalani kemoterapi atau kemoradiasi, serta secara acak dibagi ke dalam kelompok akupunktur dan medikamentosa. Berbagai metode terapi akupunktur digunakan pada penelitian ini. Sebanyak 7 artikel menggunakan metode manual akupunktur, 3 artikel menggunakan metode elektroakupunktur, 2 artikel menggunakan terapi kombinasi akupunktur dengan moxibusi, dan 1 artikel menggunakan akupunktur dengan menyuntikkan normal saline pada titik akupunktur. Tindakan akupunktur dilakukan setiap sehari dengan rata-rata 16 sesi akupunktur pada masing-masing penelitian. Tujuh dari 11 artikel melaporkan jumlah perhitungan sel darah putih

pada awal penelitian dan akhir penelitian. Empat dari 11 artikel hanya melaporkan efektivitas akupunktur tanpa melaporkan jumlah hitung sel darah putih. Dalam 4 artikel ini, akupunktur dikatakan efektif bila jumlah hitung sel darah putih di atas 4000/ $\mu$ L dalam 7–10 hari. Sel darah merah dan jumlah platelet juga diukur dan dihitung pada beberapa penelitian. Hasilnya, pada semua artikel penelitian menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dalam jumlah sel darah putih, atau perbaikan leukopenia antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada akhir penelitian. Rata-rata peningkatan jumlah leukosit setelah terapi akupunktur 1,221 WBC/ $\mu$ L (95% confidence interval,  $p < 0.001$ ) dengan presentase 57–90%.<sup>8</sup>

Pais, dkk., melakukan penelitian dengan tujuan membuktikan efek terapi akupunktur pada leukopenia, neutropenia, sel NK, dan sel B pada pasien kanker kolorektal. Sebanyak 18 pasien secara acak dibagi menjadi 2, yaitu kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan dilakukan terapi akupunktur sebanyak 6 sesi, 2 kali seminggu, dimulai dari minggu pertama siklus kemoterapi, dan berakhir pada siklus kemoterapi berikutnya. Pengambilan sampel darah dilakukan 7 hari sebelum kemoterapi dan setiap 7 hari berikutnya selama 4 minggu. Perlakuan akupunktur diberikan pada titik di ekstremitas bawah, yaitu LR3, ST36, SP3, dan GB39 serta pada ekstremitas atas, yaitu LI4, PC5, TE5, dan LU7. Penusukan jarum dilakukan sampai mencapai sensasi deqi selama 45 menit. Dilakukan juga moxibusi pada titik SI6, TE5, ST32, dan CV6 selama 2 menit pada tiap titiknya. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan untuk dasar penelitian, kemudian sekali setiap 7 hari selama penelitian berlangsung. Pemeriksaan limfosit T, B, dan NK dianalisis menggunakan *flow cytometry*. Skor depresi dan ansietas diukur menggunakan kuisioner *Hospital Anxiety and Depression Scales* (HADS) dan EORTC-QoL CR-29 pada awal dan akhir penelitian. Hasil penelitian menunjukkan jumlah sel darah putih pada kelompok perlakuan lebih tinggi daripada kelompok kontrol ( $p = 0,036$ ). Begitu juga dengan jumlah neutrofil, terjadi peningkatan pada kelompok perlakuan akupunktur ( $p = 0,046$ ). Didapatkan juga peningkatan jumlah limfosit T dan B pada kelompok perlakuan dibanding dengan kelompok kontrol setelah terapi akupunktur sebanyak 6 sesi. Jumlah sel NK juga menunjukkan peningkatan setelah perlakuan akupunktur. Pada kelompok perlakuan didapatkan peningkatan jumlah sel NK secara bermakna dengan  $p = 0,000$ ; sedangkan pada



kelompok kontrol didapatkan penurunan sel NK yang bermakna dengan  $p = 0,049$ .

Kesimpulan dari penelitian ini menunjukkan bahwa terapi akupunktur dapat meningkatkan sistem imun pada pasien kanker yang sedang menjalani kemoterapi dan meningkatkan status imunitas yang berkaitan dengan status psikoemosional serta kualitas hidup yang membaik setelah terapi akupunktur.<sup>18</sup>

Lu, dkk., melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui efek terapi akupunktur pada pasien kanker ovarium yang mengalami neutropenia akibat efek myelosupresif obat-obat kemoterapi. Sebanyak 21 pasien dengan kanker ovarium secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan akupunktur (11 pasien) dan kelompok sham akupunktur (10 pasien). Semua pasien dilakukan pemeriksaan awal sebagai data dasar sebelum dilakukan terapi. Terapi akupunktur dilakukan pada titik ekstremitas bawah, yaitu LR3, KI3, SP6, ST36, SP10, dan pada ekstremitas atas yaitu LI4, PC6, dan LI11, serta titik tambahan GV20. Penusukan dilakukan hingga mencapai sensasi deqi, kemudian dilakukan pemasangan elektrostimulator pada titik ST36 dan SP6 bilateral dengan frekuensi 20-25Hz. Selanjutnya dilakukan pemanasan menggunakan TDP pada daerah di atas kaki pasien. Terapi akupunktur berlangsung selama 30 menit tiap sesi. Pasien dilakukan terapi akupunktur dan sham sebanyak 10 sesi akupunktur, 2-3 kali per minggu, dimulai dari minggu pertama sampai 2 siklus kemoterapi, dan berakhir pada awal siklus kemoterapi ke-3. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan pada awal penelitian, sebelum dilakukan perlakuan apa pun, pada nadir siklus pertama, dan kemudian sekali setiap 7 hari selama penelitian berlangsung. Kadar G-CSF dalam plasma juga diperiksa mulai hari ke-15, 22, 36, dan 43.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan jumlah sel darah putih yang bermakna antar-kelompok dengan  $p = 0,04$  setelah perlakuan akupunktur sebanyak 6 sesi. Jumlah sel darah putih pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada masa nadir, yaitu  $p = 0,05$ . Nilai G-CSF juga mengalami peningkatan pada kelompok akupunktur dibandingkan dengan kelompok sham, tetapi secara statistik tidak bermakna. Pada penelitian ini, akupunktur telah terbukti meningkatkan jumlah sel darah putih pada pasien kanker ovarium dalam kondisi myelosupresi akibat obat kemoterapi, dan akupunktur dapat mengurangi keparahan kondisi leukopenia.<sup>6</sup>

Sebuah tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Lee, dkk., pada tahun 2016 membuktikan bahwa akupunktur bermanfaat untuk terapi leukopenia akibat proses kemoterapi pada pasien kanker. Karakteristik penelitian ini adalah uji klinis acak terkontrol yang membandingkan antara kelompok terapi akupunktur dengan kelompok kontrol menggunakan sham ataupun tanpa terapi apa pun. Peserta yang dilibatkan merupakan peserta dewasa yang didiagnosis kanker stadium berapa pun dengan kondisi leukopenia akibat kemoterapi dengan angka leukosit  $< 4000/\text{mm}^3$ . Intervensi yang dimasukkan adalah stimulasi titik akupunktur dengan menggunakan jarum yang dipenetrasikan dalam kulit. Hasil yang diukur adalah jumlah hitung sel darah putih dan kondisi perbaikan leukopeni. Sebanyak 8 artikel masuk dalam kriteria inklusi dengan total peserta 482 pasien (243 pasien kelompok akupunktur dan 239 pasien kelompok kontrol).

Penelitian ini melibatkan pasien dengan berbagai jenis kanker, di antaranya kanker paru, kanker daerah gastrointestinal, kanker nasofaring, dan kanker payudara. Metode akupunktur yang digunakan bervariasi, 3 penelitian menggunakan manual akupunktur, 1 penelitian menggunakan teknik *warm needling*, 3 penelitian menggunakan teknik farmakopunktur, dan 1 penelitian menggunakan teknik *fire needling*. Pada kelompok kontrol, semua penelitian menggunakan terapi medikamentosa. Terapi medikamentosa yang digunakan termasuk *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), leukogen, batilol, dan dexamethasone untuk mengatasi efek samping yang ditimbulkan oleh obat kemoterapi. Titik yang paling banyak digunakan adalah ST 36 Zusanli. Titik ini digunakan pada 7 dari 8 penelitian. Titik BL 17 dan SP 10 digunakan pada 3 penelitian, sedangkan BL 20 dan SP6 digunakan pada 2 penelitian. Titik akupunktur lain juga ditambahkan pada penelitian-penelitian tersebut. Jumlah terapi akupunktur berkisar antara 7-14 kali selama 7-45 hari. Penilaian kadar leukosit menggunakan WHO toxicity scale dan penilaian yang didefinisikan oleh masing-masing penulis, yaitu terobati, berefek atau tidak berefek. Hasilnya, manual akupunktur dan *fire needle acupuncture* mempunyai efek yang sangat baik untuk mengatasi kondisi leukopeni akibat efek kemoterapi dengan  $p < 0,05$ . Kelompok farmakopunktur dan *warm needle* juga mempunyai efek yang baik, tetapi tidak berbeda bermakna.<sup>20</sup>

Beith, dkk., melakukan penelitian RCT yang bertujuan mengetahui efek dan keamanan

elektroakupunktur pada kondisi nausea, vomitus, dan myelosupresi, pada wanita kanker payudara yang menjalani kemoterapi adjuvant. Sebanyak 32 wanita kanker payudara dilibatkan dalam penelitian ini dan secara acak dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok EA dan sham EA. Pada kelompok EA, terapi dilakukan setidaknya 2 jam sebelum kemoterapi pada siklus kemo ke-1 dan kemo ke-2. Terapi EA diberikan pada titik PC6, LI4, dan ST36 bilateral secara perpendicular hingga tercapai sensasi deqi, kemudian disambungkan pada alat elektrostimulator dengan menggunakan frekuensi 2 Hz selama 20 menit. Titik ini dimaksudkan untuk mengurangi keluhan emesis dan merangsang sistem imun. Keluaran yang diukur di antaranya mual dan muntah, dinilai dengan menggunakan *Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemetic Tool* (MASCC Antiemesis Tool: MAT). Jumlah hitung sel darah putih dan neutrofil juga diukur. Sampel darah diambil 2 jam sebelum siklus kemoterapi dan 10–12 hari setelah siklus kemoterapi.

Hasil penelitian menunjukkan pada parameter mual dan muntah tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antar-kelompok, namun kelompok EA menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok sham. Pada perhitungan jumlah leukosit dan neutrofil, terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah leukosit dan neutrofil yang terlihat pada minggu ke-6 setelah terapi EA sebelum memasuki siklus kemoterapi ke-3. Pada kelompok EA, peningkatan jumlah leukosit lebih tinggi dibanding kelompok sham dengan  $p=0,01$  dan peningkatan jumlah neutrofil lebih tinggi pada kelompok EA dibanding dengan kelompok sham dengan  $p=0,01$ .<sup>21</sup>

Fu, dkk., melakukan analisis beberapa artikel 10 tahun terakhir yang bertujuan mengetahui efek akupunktur pada terapi myelosupresi setelah tindakan kemoterapi. Artikel yang dianalisis sebanyak 159 artikel yang berhubungan dengan terapi akupunktur dari tahun 2004 sampai 2013. Kriteria yang dimasukkan di antaranya terapi dengan manual akupunktur, moxibusi, elektroakupunktur, akuakupunktur, dan akupunktur tanam benang. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi klinis dan pemeriksaan terhadap supresi sumsum tulang setelah tindakan kemoterapi. Titik yang digunakan pada beberapa penelitian tersebut di antaranya ST36 Zusanli, BL17 Geshu, BL23 Shensu, DU14 Dazhui, SP10 Xuehai, BL20 Pishu, SP6 Sanyinjiao, dan CV4 Guanyuan. Titik yang paling banyak digunakan adalah ST36 Zusanli. Sedangkan metode akupunktur yang banyak dipilih

adalah akuakupunktur. Peneliti menyimpulkan bahwa terapi akupunktur efektif mengurangi supresi sumsum tulang akibat toksisitas obat-obatan kemoterapi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien kanker.<sup>7</sup>

Zhao, dkk., tahun 2013 melakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas laserpunktur pada kondisi leukopenia terhadap tikus yang diinduksi cyclophosphamide. Sebanyak 66 ekor tikus dewasa sehat galur *Sprague Dowley* dengan berat 200 gram dan jumlah leukositnya normal dimasukkan dalam penelitian ini. Sebelas tikus sebagai kelompok kontrol dan 55 ekor tikus diinjeksi dengan cyclophosphamide dengan dosis awal penyuntikan 80 mg/kg dan 40 mg/kg pada hari ke-6 dan ke-11 untuk menjadi leukopenia. Kemudian dilakukan pengelompokan tikus menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol (11 tikus), kelompok model (10 tikus), kelompok sham laser (10 tikus), kelompok laser dengan panjang gelombang 10,6–650 nm (10 tikus), kelompok laser dengan panjang gelombang 650 nm (11 tikus), dan kelompok laser dengan panjang gelombang 10,6  $\mu\text{m}$  (10 tikus). Setelah tikus diinduksi leukopeni, pada ke-3 kelompok laser diberikan terapi laser pada titik akupunktur DU14 Dazhui dan ST36 Zusanli bilateral. Masing-masing kelompok mendapatkan terapi laser selama 5 menit setiap hari selama 8 kali. Pada kelompok laser sham diberikan pada titik yang sama, namun sinar laser tidak dihidupkan. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan jumlah sel darah putih pada kelompok laser dibandingkan dengan kelompok kontrol, model, maupun laser sham, dengan  $p<0,05$ . Penelitian ini menyimpulkan bahwa terapi laserpunktur dengan panjang gelombang yang berbeda memiliki efek yang sama dalam meningkatkan jumlah sel darah putih dan memperbaiki fungsi hematopoiesis pada tikus dengan leukopenia.<sup>22</sup>

## DISKUSI

Kanker payudara merupakan kanker terbanyak yang menyerang perempuan. Etiologi kanker payudara tidak jelas, namun banyak faktor yang berperan dalam kejadian kanker payudara. Mutasi genetik merupakan faktor yang berperan penting dalam mekanisme kanker payudara. Ketidakseimbangan antara onkogen dan tumor supresor gen menyebabkan terjadinya hiperproliferasi sel yang tidak terkendali, yang berujung pada pembentukan suatu tumor pada jaringan payudara. Faktor hormonal dan ketidakseimbangan hormon serta terapi sulih hormon

akan meningkatkan perkembangan kanker payudara. Pengaruh lingkungan seperti alkohol, diet tinggi lemak, obesitas, paparan radiasi, dan infeksi virus, akan memengaruhi onkogen dan gen supresi tumor pada kanker payudara. Tatalaksana kanker payudara yang saat ini dilakukan di antaranya pembedahan dan kemoterapi. Kombinasi tindakan pembedahan dan kemoterapi dapat memperpanjang masa remisi kanker payudara. Secara statistik, angka kesembuhan dapat dicapai dengan kemoterapi sebesar 17%, sedangkan angka kesembuhan bila digunakan kombinasi pembedahan dan kemoterapi dapat mencapai 50%.<sup>20</sup>

Agen kemoterapi yang diberikan diharapkan memiliki toksisitas yang selektif sehingga hanya akan merusak sel kanker, tanpa merusak sel-sel yang normal. Namun, obat-obatan antineoplastik pada akhirnya memiliki toksisitas yang tinggi. Obat tersebut akan menekan pertumbuhan dan proliferasi sel kanker, juga akan menghambat proliferasi sel normal yang memiliki kemampuan membelah dengan cepat, seperti sel-sel di sumsum tulang. Hal ini menjelaskan efek samping obat kemoterapi dalam supresi hematopoietik. Di samping itu, obat kemoterapi juga dapat mengontrol pertumbuhan sel kanker sehingga mencegah penyebaran sel kanker ke jaringan lain serta sebagai terapi paliatif dengan mengurangi gejala-gejala yang timbul untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker. Obat-obat kemoterapi bekerja pada siklus sel, di mana agen kemoterapi akan memperlihatkan toksisitas selektif terhadap fase-fase tertentu dari siklus sel (*cell cycle-specific/CCS*) dan yang tidak selektif terhadap fase siklus sel (*cell cycle-nonspecific/CCNS*). Obat kanker golongan alkilator mempunyai sifat sitotoksik dan mutagenik. Zat ini akan berikatan kovalen dengan 2 gugus asam nukleat pada rantai yang berbeda dan membentuk *cross-linking* sehingga akan menyebabkan kerusakan pada fungsi DNA sel kanker. Obat golongan antimetabolit akan menghambat metabolisme purin dan pirimidin pada sel kanker sehingga terjadi penghambatan sintesis DNA, RNA, dan ATP sel kanker. Agen kemoterapi lain seperti terapi hormone (aromatase inhibitor) dapat membantu mencegah perkembangan sel kanker, terutama pada kanker payudara.<sup>23</sup>

Efek samping obat kemoterapi salah satunya adalah supresi hematopoietik, yang ditandai dengan adanya anemia, leukopenia, maupun neutropenia, juga trombositopenia. Adanya leukopenia (hitung leukosit <2000/mm<sup>3</sup>) merupakan tanda yang harus diwaspadai karena dapat menyebabkan penderita

jatuh dalam kondisi yang lebih berat. Terjadinya leukopenia dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Hal ini merupakan tanda bahwa kemoterapi harus dihentikan dan ditunda sampai kondisi leukosit kembali normal. Masa pemulihan dapat terjadi sampai 2 minggu setelah terapi kemo dihentikan. Hal ini menyebabkan terapi kemo kurang efektif dan memperburuk progresivitas penyakit.<sup>4</sup>

Efek sitotoksik obat kemoterapi dapat menghambat proses hematopoiesis di sumsum tulang. Obat kemoterapi akan memperlambat, bahkan menghentikan pembentukan sel darah putih sehingga akan terjadi penurunan spesialis fagositik, terutama neutrofil dan makrofag. Terjadinya neutropenia akan menurunkan kemampuan pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme patogen sehingga meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat. Mekanisme terjadinya neutropenia akibat efek obat kemoterapi melalui beberapa mekanisme, di antaranya kerusakan granulosit maupun prekursor granulosit yang dimediasi oleh reaksi imun, hambatan proses granulopoiesis, dan efek toksik secara langsung pada prekursor myeloid atau lingkungan mikro sumsum tulang.<sup>5,14</sup>

Tatalaksana leukopenia maupun neutropenia saat ini telah dilakukan dengan pemberian faktor perangsang koloni (*colony stimulating factor/CSF*). Pemberian preparat CSF seperti *Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)* maupun *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF)* bertujuan untuk merangsang pembentukan granulosit, terutama neutrofil, sehingga memperbaiki kondisi neutropenia pada pasien kanker payudara dengan kemoterapi. Terapi ini efektif untuk mengurangi keparahan kondisi neutropenia.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui keefektifan pemberian G-CSF sebagai terapi profilaksis pasien kanker dengan kemoterapi. Pemberian G-CSF sebagai terapi profilaksis meningkatkan angka harapan hidup penderita kanker payudara sebanyak >85%.<sup>24</sup> Namun, obat ini menimbulkan beberapa efek samping seperti myalgia, nyeri pada tulang dan sendi, kemungkinan adanya reaksi alergi, dan demam ringan. Efek samping serius diakibatkan karna overdosis yang dapat menyebabkan pericarditis dan pleuritis, namun sangat jarang terjadi. Di samping itu, terapi dengan G-CSF membutuhkan biaya yang tinggi.<sup>25</sup>

Terapi akupunktur secara luas bermanfaat dalam terapi kanker payudara. Selain sebagai terapi kuratif dan paliatif, saat ini akupunktur dapat digunakan sebagai preventif. Berdasarkan beberapa penelitian, akupunktur dapat digunakan dalam mengatasi



kondisi leukopenia akibat efek sitotoksik kemoterapi. Mekanisme akupunktur pada supresi sumsum tulang setelah tindakan kemoterapi berkaitan dengan beberapa aspek, salah satunya adalah fungsi perbaikan DNA. Akupunktur dapat meningkatkan fungsi perbaikan DNA sel-sel di sumsum tulang, di mana akan membantu proliferasi stem sel hematopoietik dan diferensiasi sel-sel hematopoietik. Akupunktur juga dapat meregulasi pengeluaran sitokin melalui membrane sel.

Pada penelitian menggunakan hewan coba, akupunktur terbukti dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi pada serum tikus yang diinduksi cyclophosphamide (CTX), meningkatkan regulasi IL6, dan meningkatkan sel-sel imun pada tikus. Terapi akupunktur dapat mengurangi kerusakan berulang pada sumsum tulang akibat pemberian kemoterapi, merangsang maturasi sel-sel sumsum tulang, merangsang granulopoiesis di sumsum tulang, dan meningkatkan sel darah putih di perifer.<sup>22</sup> Akupunktur juga meningkatkan aktivitas serum colony stimulating factor dan meningkatkan proliferasi sel-sel progenitor sebaik mungkin.<sup>6</sup>

## KESIMPULAN

Penelitian akupunktur pada penatalaksanaan kanker sudah banyak dilakukan dan memberikan hasil yang baik. Akupunktur memiliki manfaat dalam penatalaksanaan nyeri pada kanker, meningkatkan imunitas, dan sangat baik dalam mengatasi kondisi myelosupresi pasien kanker yang diakibatkan efek samping kemoterapi. Akupunktur dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvant pada pasien kanker payudara dengan tindakan kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Cancer & Figures 3rd Edition. *American Cancer Society*. 2015.
2. Kemenkes. Prevalensi Tumor dan Kanker di Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). 2013.
3. A Guide to Chemotherapy. *American Cancer Society*. 2015.
4. Ricci MS. Chemotherapeutic Approach for Targeting Cell Death Pathways *The Oncologist*. 2006;11:342-57.
5. Wang Y, Probin V, Zhou D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury, Mechanisms of induction and implication for therapy. *Curr Cancer Ther Rev*. 2006;2(3):271-9.
6. Lu W. Acupuncture for Side Effects of Chemoradiation Therapy in cancer Patients. ....2005;21(3):190-5. (Nama jurnal???)
7. Lu W, Matulonis UA, Gilman AD, Lee H, Clower ED, Rosulek A, et al. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Neutropenia in Patients with Gynecologic Malignancies: A Pilot Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2009;15(7):745-53.
8. Fu H, Chen B, Hong S, Guo Y. Acupuncture Therapy for the Treatment of Myelosuppression After Chemotherapy: A Literature Review over the Past 10 Years. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2015;8(3):122-6.
9. Lu W, Hu D, Clower ED, Gllman AD, Legedza ATR, Lee H, et al. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Leukopenia : Exploratory Meta-Analysis of randomized Control Trials. *Journal of Society for Integrating oncology*. 2007;5(1):1-10.
10. Abdulkareem IH. Aetio-pathogenesis of Breast Cancer. *Nigerian Medical Journal*. 2013;54(6):371-5.
11. Kabel AM, Baali FH. Breast Cancer : Insight to Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Journal of Cancer Research and Treatment*. 2015;3(2):28-33.
12. Ahmed MK, Baali FH. Breast Cancer : Insight into risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Journal of Cancer Research and Treatment*. 2015;3(2):28-33.
13. What You Need To Know About Breast Cancer. *National Cancer Institute*. 2012.
14. Pedini F, Venneri MA, Zeuner A. Hematopoietic Stem/Progenitor Cells : Response to Chemotherapy. *Stem Cells and Cancer Stem Cells Departement of Hematology, Oncology and Molekuler*. 2012;6.
15. Mendelson A, Frenette PS. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. *Nature Medicine*. 2014;20(8):833-46.
16. Rivera E, Smith RE. Trends in Recommendations of Myelosuppressive Chemotherapy for the Treatment of Breast Cancer : Evolution of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines and the Cooperative Group Studies. *Clinical Breast Cancer*. 2006;7(1):33-41.
17. Hedenfalk IA, Ringner M, Trent JM, Borg A. Gene expression in inherited breast cancer. *Advances in Cancer Research*. 2002;84:1-34.
18. Shao L, Wang Y, Chang J, Luo Y, Meng A, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and cancer therapy-induced long-term bone marrow injury. *Transl Cancer Res*. 2013;2(5):397-411.
19. Pais I, Correia N, Pimentel I, Teles MJ, Neves E, al et. Effects of Acupuncture on Leucopenia, Neutropenia, NK, and B Cells in Cancer Patients: A Randomized Pilot Study. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014:1-9.
20. Cao DM, Lu M, Cheng YT. Experimental Study on teh Effect of "Fuzhengshengbai Plaster" on the Hematopoietic and Immune System of Mice Treated with CTX. *J Henan Univ Chin Med*. 2006;21:18-20.

21. Lee JH, Jang E, Jung MH, Ha KT, Han C. Clinical Effectiveness of Acupuncture in Treatment of Chemotherapy-Induced Leukopenia: A Systematic Review. *European Journal of Integrative Medicine*. 2016;8:802-8.
22. Beith JM, Oh B, Chatfield MD, Vencateswaran R. Electroacupuncture for nausea and myelosuppression in women receiving adjuvant chemotherapy for early breast cancer : A Randomized Controlled Pilot Trial. *Medical Acupuncture*. 2012;24(4).
23. Zhao J, Cheng K, Deng H, Zhao L, Liu L, al et. The effect of different laser irradiation on cyclophosphamide-induced leucopenia in rats. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014.
24. Nafrialdi, Gan S. *Farmakologi dan Terapi*. 5 ed. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Elysabeth, editors. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012.
25. Maenpaa J, Varthaitis L, Erdkamp F, Trojan A, Krzemieniecki K, Lindman H, et al. The use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and management of chemotherapy delivery during adjuvant treatment for early-stage breast cancerdFurther observations from the IMPACT solid study. *The Breast*. 2016;25:27-33