

Peran Terapi Akupunktur pada Nyeri Tulang Metastasis

HASAN MIHARDJA, ZULHAFIZ MUFTI AGUNG

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

Diterima: 25 Mei 2016; Direview: 27 Mei 2016; Disetujui: 10 Juni 2016

ABSTRACT

Bone pain caused by cancer is a common complication in bone metastasis. Bone pain has the characteristic triad of pain including continuous pain, spontaneous pain and incident pain. Various mechanisms that allow bone metastasis can cause pain have been reported. These mechanisms include the possibility of local production of growth factors and cytokines. The management of the pain bone metastasis include aspects of pharmacological and non-pharmacological therapies. Acupuncture can play a role in the treatment of bone metastasis pain through modulation of various neurotransmitters and increase the production of endogenous opioids that can cause analgesika effect. This paper describes a male patient aged 62 years old with painful bone metastasis who experience an improvement after acupuncture therapy, with the goal of providing information on the possible use of acupuncture for painful bone metastasis.

Keywords: bone pain, metastasis, cytokines, neurotransmitter, endogenous opioid, analgesika, acupuncture

ABSTRAK

Nyeri tulang yang disebabkan oleh kanker merupakan suatu komplikasi yang sering terjadi pada metastasis tulang. Nyeri tulang ini memiliki karakteristik trias nyeri, yaitu nyeri terus-menerus, nyeri spontan, dan nyeri insiden. Berbagai mekanisme yang memungkinkan metastasis tulang dapat menyebabkan rasa nyeri telah dilaporkan. Mekanisme ini termasuk kemungkinan adanya produksi lokal faktor pertumbuhan dan sitokin. Tata laksana pada nyeri tulang metastasis meliputi aspek terapi farmakologis dan nonfarmakologis. Akupunktur dapat berperan dalam terapi nyeri tulang metastasis melalui modulasi berbagai neurotransmitter dan meningkatkan pengeluaran endogen opioid sehingga menimbulkan efek analgesik. Makalah ini memaparkan pasien laki-laki berusia 62 tahun dengan nyeri tulang metastasis yang mengalami perbaikan setelah terapi akupunktur, dengan tujuan memberikan informasi kemungkinan penggunaan akupunktur pada nyeri metastasis tulang.

Kata Kunci: nyeri tulang, metastasis, sitokin, neurotransmitter, endogen opioid, analgesik, akupunktur.

KORESPONDENSI:

Dr. Hasan Mihardja, M.Kes,
Sp. Ak (K)
Departemen Akupunktur
RSCM
Jl. Diponegoro No. 71
Jakarta Pusat
email: hasanmihardja
@gmail.com

PENDAHULUAN

Metastasis suatu kanker atau karsinoma merupakan penyebaran sel-sel kanker keluar dari tempat asalnya (*primary site*) ke tempat lain atau bagian tubuh lain. Sel-sel kanker dapat keluar dari tumor primer yang ganas yang kemudian menyebar ke bagian tubuh lainnya melalui peredaran darah ataupun aliran limfe. Metastasis juga dapat terjadi melalui penyebaran langsung. Apabila sel kanker melalui aliran limfe maka sel-sel tersebut dapat terperangkap di dalam kelenjar

limfe. Apabila sel berjalan melalui peredaran darah maka sel-sel tersebut dapat menyebar ke seluruh tubuh, mulai tumbuh, dan membentuk tumor baru. Proses ini disebut metastasis. Tulang adalah salah satu organ target yang paling sering menjadi tempat metastasis. Tulang yang paling sering terkena adalah vertebra, femur proksimal, pelvis, sternum, dan humerus proksimal.¹

Metastasis tulang dapat terjadi pada hampir semua keganasan, paling sering ditemukan pada kanker payudara (47–85%), prostat (54–85%), ginjal (33–40%), paru-paru (32%), dan tiroid (28–60%). Kanker pada saluran cerna, sarkoma, dan saluran kemih jarang bermetastasis ke tulang. Sekitar 65–75% penderita kanker payudara stadium lanjut akan mengalami metastasis tulang yang paling sering terjadi pada tulang yang mempunyai banyak sumsum tulang merah, seperti pada tulang vertebra, terutama segmen torakal. Segmen lumbosakral merupakan tempat predileksi metastasis kanker prostat, pelvis dan sakrum, proksimal femur, kosta, kranium, proksimal humerus, skapula, serta sternum. Metastasis jarang terjadi ke tulang karpalia dan tarsalia, dan apabila terjadi, 50% kasus berasal dari bronkus.^{2,3,4,5}

Nyeri pada tulang merupakan komplikasi umum pada metastasis tulang dan terdiri dari trias nyeri berupa nyeri terus menerus, nyeri spontan, dan nyeri insiden. Keadaan nyeri tersebut dapat memengaruhi fungsi sosial, kualitas hidup, dan kelangsungan hidup. Melalui percobaan model hewan, dijelaskan bahwa nyeri tulang akibat metastasis merupakan nyeri yang kompleks yang berbeda dengan sensasi nyeri lainnya, seperti nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik.⁶

Pada pasien kanker, nyeri adalah salah satu gejala yang paling ditakuti dan memberatkan. Dari beberapa penelitian, prevalensi nyeri pada pasien kanker menarik perhatian dengan besaran berkisar antara 52% sampai 77%. Penelitian yang lebih baru tentang prevalensi nyeri pada pasien kanker menunjukkan angka berkisar 24% sampai 60% pada pasien aktif pengobatan antikanker dan 62%-86% pada pasien dengan kanker stadium lanjut serta metastasis, yang menggambarkan bahwa masalah ini belum terselesaikan.⁷

Secara umum, penegakan diagnosis pada metastasis tulang meliputi anamnesis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis dan gejala klinis didapati adanya riwayat kanker sebelumnya (*primary site*), nyeri tulang yang hebat, dan tidak berkurang dengan istirahat. Nyeri dapat terasa secara terus menerus atau hilang timbul.

Dapat dijumpai fraktur, terutama pada tulang-tulang panjang di ekstremitas atas dan bawah serta vertebra. Dibutuhkan pemeriksaan fisik secara menyeluruh untuk mengetahui tempat berasalnya penyebaran sel-sel kanker. Pemeriksaan laboratorium yang komprehensif dibutuhkan untuk menilai keadaan atau kondisi pasien saat ini dan dapat bersifat diagnostik dengan penggunaan antigen spesifik terhadap kanker. Meningkatnya kadar kalsium pada darah merupakan petanda terdapatnya metastasis pada tulang dengan meningkatnya aktivitas osteoklas. Penegakan diagnosis selanjutnya ialah dengan menggunakan modalitas radiografi. Pemeriksaan radiografi dapat berupa foto polos, *bone scan*, CT scan, hingga MRI.⁸

Penanganan nyeri tulang metastasis masih merupakan masalah yang sulit diatasi. Berbagai multimodal digunakan untuk penanganan nyeri tersebut. Kebanyakan pasien akan membutuhkan intervensi farmakologis dan non-farmakologis untuk mengatasi masalah ini. Penggunaan analgesik pada nyeri kanker mengikuti panduan yang diuraikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) berupa *The WHO Analgesic Ladder*. *The WHO Analgesic Ladder* mendefinisikan pengobatan bertahap dalam penggunaan obat analgesik yang semakin kuat. Pendekatan ini memungkinkan eskalasi bertahap pada obat analgesik berdasarkan potensinya hingga rasa nyeri menghilang tercapai.⁹

Namun, nyeri tulang metastasis merupakan nyeri yang kompleks. Efek samping obat-obatan analgesik sering dijumpai akibat penggunaan dosis yang maksimum dalam jangka waktu yang lama. Oleh karena itu, dibutuhkan penanganan nyeri yang komprehensif, tidak hanya terbatas pada aspek farmakologis, namun juga non-farmakologis seperti akupunktur.⁹

Panduan *National Cancer Institute* (NCI) merekomendasikan akupunktur sebagai terapi tambahan pada pasien nyeri kanker, terutama pada pasien yang mengalami efek samping dari pemberian obat analgesik. NCI juga menjelaskan bahwa akupunktur, selain untuk penanganan nyeri kanker, juga bermanfaat untuk mengatasi berbagai gejala yang ditimbulkan oleh kanker seperti muntah, kelelahan, *hot flashes*, xerostomia, neuropati, kecemasan, depresi, dan dapat meningkatkan aktivitas *natural killer* (NK) sel, juga meningkatkan limfosit.¹⁰ Peranan akupunktur pada nyeri kanker berupa modulasi berbagai neurotransmitter seperti substansi P, CGRP, histamin, serta *enkephalinergik* yang akan menghambat jalur transmisi nyeri di

substansia gelatinosa. Di samping itu, akupunktur juga dapat meregulasi pengeluaran berbagai endorfin seperti beta endorfin, dinorfin, dan orfanin yang akan berikatan dengan reseptor opiod sehingga menimbulkan efek analgesik.¹¹

Penetrating needling merupakan suatu teknik rangsang akupunktur di mana jarum akupunktur ditusukkan pada satu titik akupunktur dengan ujung jarum yang mengarah pada titik akupunktur lainnya. Penggunaan teknik ini sangat menguntungkan, terutama pada kasus nyeri metastasis tulang, di mana jarum yang digunakan lebih sedikit, penatalaksanaannya lebih mudah dan aman.¹²

KASUS

Tn. BS, berumur 62 tahun, alamat Tj. Priok, Jakarta, mulai berobat akupunktur pada 5 Februari 2016. Pada pemeriksaan anamnesis ditemukan nyeri di daerah kedua lutut. Nyeri dirasakan setelah operasi kanker prostat pada Mei 2015. Pasien juga mengeluh lemah pada kedua tungkai. Pengobatan yang didapat berupa obat analgesik, namun tidak ada perbaikan. Tidak terdapat penyakit serupa pada keluarga.

Keadaan umum dan pemeriksaan fisik didapati kekuatan motorik tungkai kanan dan kiri 4, nyeri pada regio patella dengan VAS 5. Pemeriksaan hematologi darah rutin dalam batas normal. Pemeriksaan radiologi berupa *bone scan* menunjukkan gambaran metastasis pada tulang-tulang: os frontal kanan, vertebra C7/Th1,Th4,Th10,Th11-Th12,L1-L3, costovertebral joint 8, os costae 8, 10 posterior kanan, os sacrum, os ilium kiri, os ischium kiri, os femur kanan dan kiri. Genu AP & Lateral: lesi litik multipel metadiafisis distal os femur bilateral, metadiafisis os tibia dan fibula bilateral, serta lesi blastik os patella bilateral, terutama sisi anterior sesuai gambaran metastasis.

Konsultasi dilakukan ke bagian anestesi dengan diagnosis *cancer pain ec metastasis tulang ec adeno ca prostat* dan pengobatan yang dianjurkan natrium diklofenak 2x50 mg, gabapentin 300-600 mg, serta ultracet 3x1 tab. Dari konsultasi radioterapi dianjurkan untuk dilakukan radioterapi, pasien telah dilakukan radioterapi sebanyak satu seri. Konsultasi ortopedi pengobatan yang dianjurkan Bonefos 300 mg, Kolkatriol 1x0,5mg.

Diagnosis kerja: *bone metastasis pain et regio patella dextra sinistra*.

Rencana terapi: alat yang digunakan yaitu jarum akupunktur filiformis ukuran 0,25x40 mm. Pemilihan titik akupunktur *penetrating needling* ST36-ST37,

BL39-BL40-LR8, BL57-BL40, paravertebra L2-L5. Metode perangsangan yang digunakan berupa manual akupunktur. Terapi akupunktur dilakukan sebanyak 12 sesi dengan frekuensi 2 kali per minggu, 1 sesi penusukan selama 30 menit.

Tabel 1: Evaluasi dan tindak lanjut

| Kunjungan (sesi) | Pemeriksaan VAS | |
|------------------|-----------------|----------------|
| | Sebelum terapi | Setelah terapi |
| I | 5 | 2 |
| II | 5 | 1 |
| III | 5 | 2 |
| IV | 4 | 1 |
| V | 5 | 1 |
| VI | 5 | 2 |
| VII | 4 | 1 |
| VIII | 4 | 1 |
| IX | 4 | 1 |
| X | 3 | 0 |
| XI | 3 | 0 |
| XII | 3 | 0 |

VAS : visual analog scale

DISKUSI

Makalah ini memaparkan kasus seorang pria berusia 62 tahun dengan *bone metastasis pain et regio patella dextra sinistra*. Diagnosis pada kasus tersebut ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, dan pemeriksaan penunjang. Pasien mengeluhkan nyeri di kedua tungkai. Pasien mulai merasakan nyeri setelah dilakukan operasi ca prostat pada bulan 5 tahun 2015. Awalnya nyeri dirasakan hilang timbul, seperti ditusuk-tusuk dan saat ini nyeri dirasakan terus-meneurs. Rasa nyeri meningkat

apabila kaki digerakkan atau berubah posisi. Pasien telah minum obat analgetik, namun tidak mereda. Pemeriksaan fisik didapati kedua tungkai nyeri. Tidak ada yang spesifik pada pemeriksaan laboratorium. Pada *bone scan* didapati metastasis ke berbagai tulang, terutama femur dan patella.

Metode akupunktur yang digunakan adalah akupunktur *penetrating needling*. Berdasarkan beberapa penelitian, tinjauan sistematis dan meta-analisis menunjukkan bahwa akupunktur efektif dalam mengatasi nyeri yang disebabkan oleh kanker.

Saat ini telah diketahui bahwa akupunktur bekerja melalui tiga mekanisme, yaitu lokal, segmental, dan sentral. Mekanisme lokal penusukan titik akupunktur merupakan mikrotrauma yang menyebabkan pelepasan *substance P*, *calcitonin gene related peptide* (CGRP), dan β -endorfin. Melalui regulasi NO, *mast cell* akan melepaskan serotonin, histamin, dan sitokin. Mekanisme segmental titik akupunktur akan merangsang serabut saraf berdiameter besar $A\delta$. Rangsang ini akan dihantarkan ke sel marginal di medulla spinalis yang kemudian diteruskan melalui serabut serotonergik (5HT) ke *stalk cell*. Sel ini menghambat substansia gelatinosa dengan mekanisme enkephalinerjik untuk menghambat rangsang nyeri yang ditimbulkan oleh serabut aferen C untuk ditransmisikan ke *wide dynamic range* (WDR) yang mengirim akson ke retikularis formasio (RF) melalui tractus spinoretikularis. Mekanisme sentral dari sel marginal rangsang penusukan ditransmisikan ke nucleus ventroposterior thalamus, lalu diproyeksikan ke korteks serebri. Pada *midbrain* terdapat cabang kolateral ke *periaqueductal grey matter* (PAG). PAG memproyeksikan ke bawah ke *nucleus raphe magnus* dan nucleus retikularis paragigantosekularis di medulla oblongata yang akan merangsang serabut serotonergik dan noradrenergik ke *stalk cell* yang selanjutnya akan melakukan penghambatan pada substansia gelatinosa.¹¹

Penetrating needling merupakan suatu teknik rangsang akupunktur di mana jarum akupunktur ditusukkan pada satu titik akupunktur dengan ujung jarum yang mengarah pada titik akupunktur lainnya.¹² Penusukan ke dalam kulit dengan jarum filiformis adalah bentuk yang paling umum digunakan dalam stimulasi akupunktur di praktek klinik. Ketika jarum filiformis dimasukkan ke dalam suatu titik pada tubuh dan rangsang mekanik (manipulasi manual) atau stimulasi listrik diberikan, berbagai saraf dan komponen neuroaktif diaktifkan. Kumpulan saraf dan komponen yang teraktivasi tersebar di kulit, otot, dan jaringan ikat yang mengelilingi jarum

akupunktur dapat didefinisikan sebagai *neural acupuncture unit* (NAU).¹³

Titik akupunktur mengandung banyak serabut saraf bebas, reseptor kutaneous (merkel, meissner, ruffini, pacinian sel), reseptor sensorik, dan serabut aferen. Serabut saraf aferen menginervasi otot, *small nerve bundles*, dan pleksus yang juga terdapat pada titik akupunktur. Dari pemeriksaan titik akupunktur, komponen neural lebih padat dibanding dengan bukan titik akupunktur dengan perbandingan 1,4 : 1.¹³ Dengan perangsangan *penetrating needling* maka NAU yang teraktivasi akan lebih banyak.

Akupunktur merangsang serabut saraf $A\delta$ di otot dan kulit yang akan menekan aktivitas kornu dorsalis di medulla spinalis. Hal ini menyebabkan pelepasan neuromodulators yang bersifat inhibisi seperti enkefalin yang menekan aktivitas spesifik nosiseptif dan *wide dynamic range* (WDR). Mediator kimia seperti IL-1 menyebabkan hiperalgesia pada pasien kanker.¹⁴ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zhang, dkk., menunjukkan bahwa elektroakupunktur dapat menurunkan ekspresi mRNA IL-1 pada hewan coba yang mengalami nyeri tulang akibat kanker.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Zhaodi Zhang, dkk., pada hewan coba yang mengalami nyeri tulang kanker menunjukkan bahwa terapi elektroakupunktur pada titik ST36 dapat menurunkan ekspresi TRPV 1 sehingga dapat mengurangi rasa nyeri pada pasien kanker.¹⁶

Akupunktur dapat meregulasi pembentukan endogen opioid, seperti β -endorfin, enkefalin, dan endorfin yang akan mengikat reseptor μ -, δ -, dan κ sehingga memberikan efek analgesik. Elektroakupunktur dengan frekuensi yang berbeda akan menghasilkan berbagai opioid. Frekuensi rendah EA akan menghasilkan enkefalin, β -endorfin, dan endomorfina yang akan berikatan dengan μ - dan δ reseptor opioid. Frekuensi tinggi EA menyebabkan keluarnya dinorfin yang akan berikatan dengan reseptor κ .¹⁷ Hal ini dibuktikan dengan adanya penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk. Penelitian tersebut melaporkan bahwa terapi EA meningkatkan konsentrasi β -endorfin pada hewan coba yang mengalami nyeri kanker.¹⁸

Pasien menunjukkan perbaikan gejala nyeri setelah diterapi akupunktur berdasarkan berkurangnya rasa nyeri yang dinilai dengan VAS. Dari berbagai penelitian dan *National Institute of Cancer* telah menganjurkan modalitas akupunktur untuk mengatasi nyeri kanker. Akupunktur pada pasien ini sangat menguntungkan karena modalitas yang digunakan sederhana, aman dan tanpa efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

1. Susilo, dkk. Uji diagnostic pemeriksaan tulang osteolitik berbasis intensitas citra digital. *Media Medika Indonesiana*. 2012;46(1):19-24.
2. Coleman Robert E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6243s-6248s.
3. Kakhki, et al. Pattern and distribution of bone metastasis in common malignant tumors. *Nuclear Med Rev*. 2013;16(2):66-69.
4. Gralow, et al. NCCN task force report: Bone health in cancer care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2009;7(1):S1-S25.
5. Piccioli, et al. Bone metastasis of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthopaed Traumatol*. 2015;16:81-86.
6. Wallace, et al. Pain in bone metastasis: type and mechanisms. Dalam: V.Vassiliou et al, penyunting. *Bone Metastasis A translational and Clinical Approach Cancer*. Edisi kedua. London: Springer;2014. H. 37-47.
7. Everdingen, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*. 2007;18:1437-1449.
8. O'Donnell Patrick W, Clohisy Denis R. Biology of bone cancer pain. Dalam : R.I Randall, penyunting. *Metastatic Bone Diseases*. Londong: Springer; 2016. H. 37-42.
9. Mantyh PW. Cancer pain: causes, consequences, and therapeutic opportunities. Dalam: McMahon, et al, penyunting. *Textbook of Pain*. Edisi keenam. USA: Saunders; 2013. H. 1029-1035.
10. Bao T, Mansky PJ, Tian X. National Cancer Institute: PDQ@ Acupuncture 2016.
11. White A, Cummings M, Filshie J. An introduction to western medical acupuncture. USA: Elsevier; 2008.
12. Wang Y. Micro-acupuncture in practice. USA: Churchill Livingstone; 2009.
13. Zhang ZJ, Wang XM, McAlonan GM. Neural acupuncture unit : a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012:1-24.
14. Paley CA, Johnson M. Acupuncture for cancer-induced bone pain? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011:1-9.
15. Zhang RX, et al. Electroacupuncture attenuates bone cancer pain and inhibits spinal interleukin-1 expression in a rat model. *International Anesthesia Research Society*. 2007;105(5):1482-1488.
16. Zhang Z, et al. The effects of electroacupuncture at the st36 (zusanli) acupoint on cancer pain and transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression in walker 256 tumor-bearing rats. *International Anesthesia Research Society*. 2012; 114(4):879-885.
17. Lee AD, Hsu ES. Mechanisms of acupuncture analgesika. In: Lin YC, Hsu ES, editors. *Acupuncture for Pain Management*. 2014:76-77.
18. Lee HJ, et al. Substance P and beta-endorphin mediate electroacupuncture induced analgesika in mouse cancer pain model. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2009;28(102):1-9.