

Prospek Akupunktur dalam Pengobatan Kanker Melalui Peningkatan Proliferasi dan Sitotoksitas Sel *Natural Killer*

HASAN MIHARDJA, HETY

Departemen Medik Akupunktur Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Diterima tanggal, 23 Agustus 2011, Direview 5 September 2011, Disetujui 23 September 2011

ABSTRACT

Cancer is a disease characterized by uncontrolled proliferation and abnormal spreading of cells. Specific and nonspecific immunity are important systems involved against tumor growth initiation. One of the cells in nonspecific defense system against tumors is natural killer (NK) cell. Therefore NK cell shows prospect in cancer immunotherapy. Several studies stated that acupuncture can increase cytokine; thus stimulates proliferation and cytotoxic activity of NK cells through specific cellular and molecular mechanism. The acupuncture mechanism is called acupuncture immune-enhancement hypothesis. Acupuncture also influences NK cells by up-regulating the secretion of endogenous opioid and, nitric oxide along with alteration in transcriptional level. Based on mechanisms explained above, it is expected that acupuncture can be developed as one of immunotherapy modalities in cancer.

Keywords: *Natural Killer cells, endogenous opioid, cytokine, nitric oxide*

ABSTRAK

Kanker adalah penyakit yang ditandai oleh proliferasi yang tidak terkontrol dan penyebaran sel abnormal. Imunitas spesifik dan nonspesifik merupakan sistem yang penting dalam perlawanan terhadap inisiasi pertumbuhan tumor. Salah satu sel yang berperan dalam sistem pertahanan nonspesifik terhadap tumor adalah sel *natural killer* (NK). Oleh karena itu, sel NK telah menunjukkan prospek dalam imunoterapi kanker. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa akupunktur dapat meningkatkan sitokin sehingga merangsang proliferasi dan aktivitas sitotoksik sel NK melalui mekanisme seluler dan molekuler spesifik. Hal itu disebut sebagai *acupuncture immune-enhancement hypothesis*. Efek akupunktur terhadap sel NK juga berkaitan dengan peningkatan sekresi opioid endogen, *nitric oxide*, dan perubahan pada tingkat transkripsi. Melalui mekanisme tersebut diharapkan akupunktur dapat dikembangkan sebagai salah satu modalitas imunoterapi kanker.

Kata kunci: akupunktur, sel *natural killer*, opioid endogen, sitokin, *nitric oxide*

KORESPONDENSI:

dr. Hasan Mihardja
Mkes, SpAk (K); dr Hety,
Departemen Medik
Akupunktur, gedung
poliklinik lantai 3
RS.Dr. Cipto
Mangunkusumo
Jl. Diponegoro 71
Telpon: 0213918470
Email:
hasanmihardja@gmail.com,
hetyfk@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kanker merupakan masalah kesehatan utama di dunia dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi pada anak-anak maupun dewasa.¹ Kanker adalah kelompok penyakit yang ditandai oleh proliferasi yang tidak terkontrol dan penyebaran sel abnormal.¹⁻⁴ Faktor penyebab kanker terdiri dari eksternal (misalnya bahan kimiawi, radiasi, dan virus) serta internal (misalnya hormon, kondisi imun, dan mutasi yang diturunkan). Faktor penyebab tersebut dapat secara bersamaan maupun berurutan menginisiasi atau menginduksi karsinogenesis.²

Organ dan jaringan dalam tubuh manusia mempertahankan keseimbangan antara perbaikan dan kematian sel. Berbagai jenis sel matang memiliki masa hidup tertentu yang spesifik. Ketika sel mati, sel baru diproduksi oleh sel asal melalui proliferasi dan diferensiasi. Apabila suatu sel tidak lagi memberikan respons terhadap mekanisme kontrol hidup sel normal

maka sel tersebut membentuk klon sel dalam jumlah banyak yang disebut tumor atau neoplasma.⁵

Saat ini, kanker diterapi dengan pembedahan, radiasi, kemoterapi, hormon, dan atau imunoterapi.² Sel *Natural Killer* (NK) telah menjadi salah satu prospek untuk imunoterapi kanker.⁶ Akupunktur juga memiliki peran dalam tata laksana kanker. Menurut *World Health Organization* (WHO), efektivitas akupunktur telah terbukti untuk mengatasi efek samping radioterapi dan atau kemoterapi.⁷ Pengobatan kanker tidak termasuk dalam indikasi terapi akupunktur, namun beberapa hasil penelitian terkini menunjukkan bahwa akupunktur mungkin memiliki prospek sebagai salah satu modalitas terapi pada penatalaksanaan kanker.

Kemungkinan bahwa kanker dapat dieradikasi oleh respons imun spesifik telah menjadi daya pendorong penelitian di bidang imunologi tumor.¹ Imunitas spesifik maupun nonspesifik merupakan sistem imun yang penting dalam perlawanan terhadap inisiasi pertumbuhan tumor. Selain itu, sel tumor dapat menjadi target sel efektor nonspesifik. Salah satu sel yang berperan sebagai sistem pertahanan nonspesifik terhadap tumor adalah sel NK.⁸

Beberapa penelitian telah menunjukkan pengaruh akupunktur dalam meningkatkan proliferasi dan sitotoksitas sel NK. Makalah ini akan membahas pengaruh akupunktur pada sel NK dan mekanisme kerja akupunktur yang mendasarinya. Melalui pengaruh akupunktur terhadap sel NK diharapkan kelak dapat menjadi salah satu modalitas terapi kanker.

IMUNOLOGI KANKER

Pembelahan sel merupakan proses genetik yang menghasilkan klon dari sel tersebut. Gen dalam sel dapat mengalami mutasi atau terjadi kesalahan dalam replikasi dan rekombinasi DNA selama pembelahan sel. Sebagian besar mutasi tersebut segera dieliminasi melalui kematian sel. Namun, terdapat kejadian yang jarang, yaitu mutasi genetik tersebut menyebabkan sel somatik bertahan. Sel tersebut kemudian berproliferasi dengan memberikan gen pada *progeny*. Gen yang telah mengalami mutasi tersebut juga dapat mengalami mutasi berikut. Gen yang telah bermutasi dan menyebabkan sel berproliferasi abnormal disebut onkogen.⁴

Tumor memiliki mekanisme untuk menghindarkan diri dari imunitas nonspesifik dan spesifik. Diduga ada berbagai mekanisme sehingga sel tumor tidak dapat dipresentasikan dan diproses karena tidak memiliki molekul B7 (CD 80) dan CD86 sebagai molekul kostimulator. Sel tumor tidak mengekspresikan molekul untuk mengaktifkan sel T, terutama *Major Histocompatibility Complex II* (MHC-II) atau molekul adhesi *Intercellular Adhesion Molecule I* (ICAM-I) atau *Lymphocyte Function*

associated Antigen 3 (LFA3). Sebagian besar tumor hanya mengekspresikan sedikit MHC-I sehingga resisten terhadap sel T sitotoksik. Tumor lain mengekspresikan *PasL* yang menginduksi apoptosis limfosit untuk menginfiltrasi jaringan dengan tumor. Transformasi maligna sel terjadi akibat hilangnya ekspresi MHC-I. Hal tersebut berhubungan dengan meningkatnya potensi metastasis dan penurunan kemungkinan sel ganas untuk dikenal sel T.⁵

Sel NK adalah tipe limfosit sitotoksik yang merupakan komponen utama sistem imunitas nonspesifik. Sel NK mengenal sel sasaran yang tidak antigen spesifik dan tidak tergantung MHC.^{5,9} Sel NK dapat membunuh sel sasaran tanpa sensitisasi terlebih dahulu.^{5,9,10} Sel NK tidak menyerang sel yang mengekspresikan molekul MHC kelas I dalam batas normal, tetapi sel NK membunuh sel dengan ekspresi MHC menurun atau tidak mengekspresikan MHC kelas I. Hal itu sering terlihat pada infeksi virus dan kanker.¹¹

Sitokin berperan penting dalam aktivasi sel NK. Sitokin yang mengaktifkan sel NK adalah Interleukin-15 (IL-15), Interferon (IFN), IL-2, dan IL-12.^{10,12} IL-15 yang dihasilkan oleh makrofag dan sel-sel tipe lain penting untuk perkembangan dan maturasi sel NK. IFN dan IL-12 meningkatkan fungsi pembunuhan sel NK.¹² IL-12 merupakan induktor kuat terhadap sel NK untuk produksi IFN- γ dan aktivitas sitotoksik. IL-18 dapat meningkatkan aksi IL-12. Konsentrasi tinggi IL-2 juga dapat menstimulasi aktivitas sel NK, dan kultur dalam IL-2 digunakan untuk meningkatkan sitotoksitas oleh sel NK.¹ Sitokin IFN- γ berperan sebagai sistem *surveillance* tumor dan melindungi terhadap tumor yang muncul dengan spontan atau diinduksi secara kimiawi. Hal tersebut diperlihatkan melalui hasil penelitian bahwa pertumbuhan tumor meningkat apabila tidak terdapat IFN- γ .⁸

PERKEMBANGAN AKUPUNKTUR

Akupunktur merupakan suatu cara pengobatan dengan menusukkan jarum pada titik tertentu di kulit untuk menghilangkan nyeri dan mengobati berbagai kondisi kesehatan tertentu. Dewasa ini, akupunktur semakin banyak dipergunakan di dunia untuk mengobati berbagai kelainan. Seiring dengan perkembangan ilmu biomedik di negara Barat pada akhir abad ke-20, disiplin akupunktur medik berkembang sebagai bagian dari ilmu kedokteran yang berlandaskan pada biomedik dan *evidence based*.¹³ Praktisi akupunktur medik tidak lagi menganut konsep tradisional seperti *Yin/Yang* dan sirkulasi *Qi*.¹⁴ Pada November 1997, *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Panel* menyatakan bahwa, "Terdapat cukup bukti bahwa akupunktur bermanfaat untuk diperluas penggunaannya dalam pengobatan konvensional dan mendorong

penelitian lebih lanjut mengenai fisiologi dan nilai klinis akupunktur".^{7,13} Penyakit atau kelainan yang diterapi dengan akupunktur dan telah diteliti melalui uji acak terkontrol dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori oleh WHO. Keempat kategori tersebut adalah penyakit, gejala, atau kondisi yang efektif diterapi dengan akupunktur terbukti melalui uji terkontrol; yang menunjukkan efek terapi dengan akupunktur, namun memerlukan pembuktian lebih lanjut; yang hanya menunjukkan beberapa efek terapi melalui uji terkontrol individual, tetapi akupunktur dapat dicoba karena pengobatan konvensional dan terapi lain sulit; yang dapat dicoba dengan terapi akupunktur oleh praktisi yang memiliki pengetahuan kedokteran modern dan alat monitoring yang adekuat.⁷

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa titik akupunktur merupakan daerah di jaringan tubuh yang padat jaringan, ujung-ujung saraf, sel-sel mast dan kapiler, serta jaringan limfatik. Titik akupunktur ditemukan di sekitar saraf perifer kecil dan besar serta percabangannya, taut neuromuskuler, ligamen, dan sepanjang sutura tulang tengkorak. Titik akupunktur memiliki beberapa karakteristik, antara lain kapasitas dan potensial listrik yang tinggi serta tahanan listrik yang rendah. Secara histologis, pada titik akupunktur terdapat struktur yang disebut sebagai *neurovascular hemolymphatic complex* dan jaringan persarafan yang lebih padat daripada jaringan sekitarnya. Dengan mikroskop elektron terlihat bahwa *gap junction* antara sel di lokasi titik akupunktur dua kali lebih banyak daripada tempat yang bukan titik akupunktur. Apabila titik akupunktur dirangsang, akan mengaktifkan berbagai molekul sinyal spesifik yang akan mempengaruhi berbagai fungsi sel yang memiliki reseptor spesifik dalam fungsi neuro-endokrin-imun untuk mencapai homeostasis.^{13,15}

MEKANISME KERJA AKUPUNKTUR

Penelitian di bidang akupunktur telah memperlihatkan bahwa stimulasi akupunktur dapat meningkatkan proliferasi dan aktivitas sel NK. Penusukan jarum akupunktur merangsang reseptor nyeri (ujung saraf) dan menyebabkan sekresi endogen opioid. Efek akupunktur pada sistem kekebalan tubuh berhubungan dengan efek beta endorfin, metionin enkefalin, dan leusin enkefalin pada sistem ini. Hal itu terbukti dengan adanya reseptor opioid endogen pada limfosit B, limfosit T, sel-sel NK, granulosit, monosit, trombosit.^{16,17}

Ikatan antara β endorfin dan reseptor opioid yang diekspresikan di permukaan sel NK menstimulasi sel NK sehingga terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi sel, molekul sitotoksik (*granzyme* B dan mungkin perforin), ligand TNF dan sekresi sitokin (IFN- γ) ke dalam lingkungan mikroselular. Proses tersebut meningkatkan aktivitas tumorisidal sel NK dan kemampuan sel NK untuk

mengeliminasi sel tumor serta mengendalikan pertumbuhan tumor. Aktivasi sel NK dimediasi oleh reseptor opioid klasik, efek ini dihambat oleh nalokson.¹⁸ Pemberian endorfin *invitro* pada sel NK dapat meningkatkan kadar perforin, *granzyme* B dan IFN- γ , serta transkripsi mRNA.¹⁹

Penusukan akupunktur meningkatkan sekresi IL-2 yang menstimulasi proliferasi dan aktivitas sitotoksik antikanker sel NK melalui mekanisme selular dan molekular spesifik.¹⁸ Pada tingkat transkripsi, Kim menyatakan adanya peningkatan ekspresi reseptor sel NK CD94, *protein tyrosine kinase* (PTK), dan gen *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), serta penurunan *protein tyrosine phosphatase* (PTP) dan gen *tyrosine phosphatase-1* (SHP-1) sebagai perubahan transkripsional yang bertanggung jawab untuk regulasi aktivitas sel NK.^{18,20}

Stimulasi akupunktur juga dapat menginduksi enzim *nitric oxide synthase* dalam keratinosit. Dengan demikian, sel-sel ini menghasilkan neurotransmitter *nitric oxide* (NO) yang dapat secara langsung maupun tidak langsung menstimulasi sel NK dan menginduksi aktivitas serta proliferasi sel NK.¹⁸

PENELITIAN DI BIDANG AKUPUNKTUR

Chen S *et al.* melakukan penelitian mengenai efek terapi elektroakupunktur terhadap subpopulasi sel T, sitoaktif sel NK, hitung leukosit, dan imunitas humoral pada pasien yang dilakukan kemoterapi.²¹ Penelitian melibatkan 36 pasien dengan tumor ganas yang mendapat kemoterapi rutin. Elektroakupunktur dilakukan sekali sehari selama 30 menit, satu seri terapi terdiri dari lima sesi dengan interval dua hari antar-seri. Penilaian subpopulasi sel T, sitoaktif NK, hitung leukosit, dan imunitas humoral dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa subpopulasi sel T dan sitoaktif sel NK tidak menurun secara signifikan setelah satu bulan kemoterapi ($p < 0,05$). Hitung leukosit tidak kembali ke tingkat sebelum kemoterapi, namun lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok yang menerima obat untuk menaikkan hitung leukosit. Penilaian terhadap parameter imunitas humoral meliputi imunoglobulin (Ig)G, IgA dan IgM tidak menunjukkan penurunan yang signifikan ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa elektroakupunktur merupakan terapi tambahan yang efektif untuk meringankan disfungsi imunitas yang disebabkan kemoterapi pada pasien tumor ganas.²¹

Rho SW *et al.* melakukan penelitian mengenai perubahan molekuler yang diinduksi oleh stimulasi elektroakupunktur di titik ST 36 Zusanli.²⁰ Penelitian menggunakan 12 tikus *Sprague-Dawley* dengan enam ekor tikus mendapat stimulasi elektroakupunktur di titik ST 36 Zusanli, pada frekuensi 2 Hz dan tegangan 3 – 5 Volt.

Elektroakupunktur dilakukan selama 30 menit setiap hari selama tiga hari. Kelompok tikus kontrol ($n = 6$) diberikan stimulasi elektroakupunktur bukan di titik akupunktur (bagian proksimal ekor). Hasil penelitian menunjukkan bahwa stimulasi elektroakupunktur meningkatkan aktivitas sel NK limpa sebanyak 43,5 % ($p < 0,05$).²⁰

Ye F *et al.* melakukan penelitian mengenai efek elektroakupunktur terhadap subpopulasi sel T, aktivitas sel NK, imunitas humoral, dan hitung leukosit pada pasien yang menjalani kemoterapi.²² Penelitian ini menggunakan sampel 139 pasien rawat inap yang menderita tumor dan menjalani kemoterapi. Empat puluh delapan pasien pada kelompok perlakuan menjalani kemoterapi dan elektroakupunktur. Elektroakupunktur dilakukan setiap hari sekali, lima kali terapi sebagai satu seri, dengan interval dua hari antar-seri. Setelah empat seri terapi, pasien pada kelompok perlakuan dinilai indeks subpopulasi sel T, aktivitas sel NK, dan imunitas humoral. Penilaian yang sama juga dilakukan terhadap 49 kasus kontrol.²²

Untuk menilai efek elektroakupunktur terhadap hitung leukosit pada pasien tumor yang menjalani kemoterapi, dipilih secara acak 21 pasien (dari 48 pasien kelompok perlakuan) yang menjalani kemoterapi dan elektroakupunktur (kelompok elektroakupunktur). Dua puluh satu pasien yang menjalani kemoterapi dan diberikan obat-obatan leukogenik (kelompok leukogenik) serta 21 pasien yang menjalani kemoterapi sebagai kelompok kontrol yang tidak diberikan elektroakupunktur maupun obat-obatan leukogenik. Pada ketiga kelompok tersebut dilakukan penilaian hitung leukosit darah perifer sebelum perlakuan dan setelah 4 sesi perlakuan.²²

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada akhir seri keempat kemoterapi, subpopulasi sel T, aktivitas sel NK dan imunitas humoral pada kelompok yang dilakukan kemoterapi dan elektroakupunktur tidak memperlihatkan adanya perubahan signifikan dibandingkan sebelum terapi ($p > 0,05$). Tetapi, subpopulasi sel T, aktivitas sel NK, dan imunitas humoral pada kelompok yang hanya diberikan kemoterapi memperlihatkan perbedaan signifikan dibandingkan dengan keadaan sebelum terapi ($p < 0,05$). Pada akhir seri keempat kemoterapi, kelompok yang diterapi kemoterapi dan elektroakupunktur tidak memperlihatkan penurunan leukosit yang signifikan dibandingkan dengan sebelum terapi, sedangkan pada kelompok yang diberikan obat-obatan leukogenik dan kelompok kontrol memperlihatkan adanya penurunan hitung leukosit.²²

Yamaguchi N *et al* melakukan penelitian mengenai efek regulasi akupunktur terhadap subpopulasi leukosit darah perifer manusia.²³ Tujuh belas relawan sehat berusia 21-51 tahun mendapatkan terapi akupunktur. Darah perifer subjek penelitian diambil sebanyak 15 ml darah perifer pada satu jam sebelum terapi akupunktur

dan pada hari 1, 2, dan 8 hari sesudah terapi akupunktur. Sampel darah kemudian dianalisis menggunakan *flow cytometry*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan signifikan pada jumlah sel CD2, CD4+, CD8+, CD11b+, CD16+, CD19+, CD56+ juga kadar IFN- γ setelah stimulasi akupunktur. Hasil tersebut menunjukkan bahwa akupunktur dapat meregulasi sistem imun dan meningkatkan aktivitas imunitas humoral dan selular, termasuk sel NK.²³

DISKUSI

Sel NK memiliki peran penting dalam melawan tumor dan sel yang terinfeksi virus.⁹ Sel NK tidak menyerang sel yang mengekspresikan kadar molekul MHC kelas I yang normal, tetapi sel NK membunuh sel dengan ekspresi MHC kelas I menurun atau tidak mengekspresikan MHC kelas I yang sering terlihat pada sel kanker.¹¹ Sel NK membunuh sel dengan mengeluarkan protein dari granula sitoplasmik yang disebut perforin dan *granzyme* yang menyebabkan sel target mati melalui apoptosis.⁹

Penelitian mengenai peranan sel NK pada kanker telah banyak dilakukan dan menunjukkan potensi sel NK sebagai modalitas imunoterapi pada kanker. Imunoterapi berbasis sel ini telah terbukti efektif untuk beberapa kanker. Sel NK sebagai salah satu sel efektor imun dapat bekerja sama dengan sel efektor lainnya untuk mempertahankan tubuh melawan kanker.²⁴

Akupunktur meningkatkan fungsi kekebalan tubuh terhadap kanker sehingga berpotensi dalam pencegahan dan penatalaksanaan kanker. Akupunktur dapat menstimulasi aktivitas sitotoksik sel NK melalui peningkatan *cross-talk* antara jaringan neurotransmitter dan sistem imun yang diorganisasi oleh ikatan antara *nitric oxide*, β -endorfin dan sitokin dengan reseptor opioid dan sel NK. Hipotesis itu disebut sebagai '*acupuncture immunoenhancement hypothesis*'. Melalui *acupuncture immunoenhancement hypothesis* terlihat bahwa stimulasi akupunktur meningkatkan sitokin sehingga terjadi peningkatan proliferasi dan aktivitas sitotoksik antikanker sel NK melalui mekanisme seluler dan molekuler spesifik sehingga individu lebih resistan terhadap kanker.¹⁸

Efek akupunktur pada sel NK menjadi dasar penerapan akupunktur pada kasus yang memerlukan peningkatan aktivitas sitotoksik sel NK, seperti infeksi virus dan tumor. Namun demikian, penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas peningkatan aktivitas sitotoksik sel NK yang diinduksi oleh akupunktur pada penderita kanker masih diperlukan. ♦

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Edisi keenam. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2010. h. 397-417.
2. Kaplan RJ. Cancer and rehabilitation. [serial online] Mei 2011 [cited

- 10 juli 2011]. Didapat dari URL: <http://emedicine.medscape.com/article/320261-overview#aw2aab6b2>.
3. Tanpa nama pengarang. Cancer. [serial online] Juni 2011 [cited 2 Juli 2011]. Didapat dari URL: <http://www.wikipedia.com>.
4. Auyang SY. Cancer causes and cancer research on many levels of complexity. [serial online] [cited 28 Juni 2011]. Didapat dari URL: <http://www.creatingtechnology.org/biomed/cancer.pdf>.
5. Baratawidjaja KR, Rengganis I. *Immunologi dasar*. Edisi kesembilan. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010. h. 451-76.
6. Ljunggren HG, Malmberg KJ. Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. *Nature Reviews Immunology* 2007; 7: h. 329-39.
7. World Health Organization. *Acupuncture: Review and analysis of reports on controlled clinical trials*. Geneva: WHO; 2003.
8. Nancy N, Brown B, Nyugen LT, dkk. Cancer & the immune system. Dalam: Tannock IF, Hill RP, Bristow RG, dkk, penyunting. *The basic science of oncology*. Edisi keempat. Singapura: Mc Graw hill; 2005. h. 431-50.
9. Tanpa nama pengarang. Natural killer cell. [serial online] [cited 28 april 2011]. Disitasi dari: URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Natural_killer_cell.
10. Kresno SB. *Imunologi: diagnosis dan prosedur laboratorium*. Edisi keempat. Jakarta: Gaya Baru; 2003. h. 208-29.
11. Burmester GR, Pezzuto A. *Color atlas of immunology*. New York: Thieme; 2003. H 38-9.
12. Abbas AK, Litchman AH. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2009. h. 23-43.
13. Kolegium Akupunktur Indonesia. *Mekanisme Kerja Akupunktur Medik*. Jakarta: Kolegium Akupunktur Indonesia; 2009. h. 1-10.
14. White A. Western medical acupuncture: a definition. *Acupunct Med* March 2009; 27(1) .h. 33-5.
15. Bowsher D. Mechanisms of acupuncture. Dalam: Filshie J, White A, penyunting. *Medical Acupuncture: A Western Scientific Approach*. London: Churchill Livingstone; 2004. h. 69-79.
16. Cabioglu MT, Ergene N. The mechanism of acupuncture and clinical applications. *Intern. J. Neuroscience* 2006; 116: 115-25.
17. Cabioglu MT, Cetin BE. Acupuncture and immunomodulation. *J. Am. Chin Med* 2008; 36(1): 25-36.
18. Johnston MF, Sanchez EO, Vujanovic NL, Li W. Acupuncture may stimulate anticancer immunity via activation of natural killer cells. *eCAM* 2010: 1-14
19. Wrona D. Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *Journal of Neuroimmunology* 2006; 172: 38-58.
20. Rho SW, Choi GS, Ko EJ, dkk. Molecular changes in remote tissues induced by electro-acupuncture stimulation at acupoint ST36. *Mol. Cells* 2007; 25(2): 1-6.
21. Chen S, Yiefang. Observation on the effect of electroacupuncture therapy on T cell subpopulation, NK cytoactive, leukocyte count, and humoral immunity of patients treated by chemotherapy. *Intern J of clin acupunct* 2001; 12 (2): 91-4.
22. Ye F, Liu D, Wang S, Xu L. Effect of electroacupuncture on T cell subpopulations, NK activity, humoral immunity and leukocyte count in patients undergoing chemotherapy. *J Tradit Chin Med* 2007; 27 (1): 19-21.
23. Yamaguchi N, Takahashi T, Sakuma M, dkk. Acupuncture regulates leukocyte subpopulations in human peripheral blood. *eCAM* 2007; 4(4): 447-53.
24. Tanpa nama pengarang. Immunotherapy. [serial online] 7 Juli 2011 [cited 12 Juli 2011]. Didapat dari: URL: <http://en.wikipedia.org/wiki/Immunotherapy>.