



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN**

**SURAT TUGAS**

Nomor 19 /F.7-UMJ/XI/2020

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FAPSR, FISR  
NID/NIDN : 20.1096/0308097905  
Jabatan : Dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan

dengan ini menugaskan:

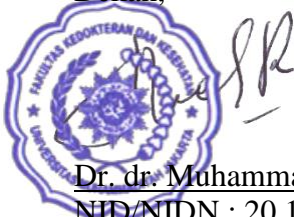
Nama : dr. Rina Nurbani, M.Biomed  
NIDN : 0325067803

Untuk membuat tulisan dengan tema “*Food craving*”

Demikian surat tugas ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dilaksanakan sebagai amanah.

Jakarta, 10 Desember 2020

Dekan,



Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P., FAPSR., FISR  
NID/NIDN : 20.1096/030809790





UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN**

**SURAT TUGAS**

Nomor 09 /F.7-UMJ/X/2020

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P, FAPSR, FISR  
NID/NIDN : 20.1096/0308097905  
Jabatan : Dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan

dengan ini menugaskan:

Nama : dr. Rina Nurbani, M.Biomed

Untuk melakukan penelitian dengan judul Peran Elektroakupunktur terhadap Stres Oksidatif.

Demikian surat tugas ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk dilaksanakan sebagai amanah.

Jakarta, 2 Oktober 2020

Dekan,



Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P., FAPSR., FISR  
NID/NIDN : 20.1096/0308097905

# **PERAN ELEKTROAKUPUNKTUR PADA STRES OKSIDATIF AKIBAT ALKOHOL**

Rina Nurbani

## **BAB 1 PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Intoksikasi alkohol akut (AAI) adalah kondisi berbahaya secara klinis akibat dari satu episode minum alkohol (EtOH) yang sangat banyak, melampaui metabolisme oksidatif hati. Manifestasi klinis bersifat heterogen dan melibatkan organ dan penunjang yang berbeda, dengan efek pada perilaku, jantung, gastrointestinal, paru, neurologis, metabolik, dan terutama hati. AAI adalah penyakit yang umum secara klinis, biasanya merugikan kesehatan peminum, hubungan personal, dan status sosial.<sup>1,2</sup>

Asupan EtOH yang berlebihan telah diidentifikasi sebagai faktor risiko penting untuk berbagai penyakit kronis. Telah dibuktikan bahwa alkohol secara kausal berkaitan dengan lebih dari 60 kondisi medis yang berbeda.<sup>3</sup>

Gangguan penggunaan alkohol (AUD) ditandai dengan konsumsi alkohol dalam jumlah besar meskipun menimbulkan konsekuensi negatif bagi individu. Hal ini terus menjadi faktor risiko utama yang dapat dihindari yang berkontribusi pada beban penyakit global. Diperkirakan 240 juta orang di seluruh dunia terdampak. Perawatan yang tersedia saat ini untuk AUD sebagian besar masih tidak efektif, sehingga perlu untuk mencari terapi baru pada bidang ini.<sup>3</sup>

Saat ini, meminum minuman beralkohol dianggap sebagai fitur umum dalam pertemuan sosial. Namun, konsumsi alkohol adalah faktor risiko terbesar ketiga di dunia untuk kematian dan tahun hidup yang disesuaikan dengan kecacatan. Penggunaan alkohol diperkirakan menyebabkan sekitar 3,8% kematian secara global dan 4,6% dari kecacatan. Selain itu, perkiraan biaya untuk beban ini sama dengan > 1% dari produk nasional bruto di negara-negara berpenghasilan tinggi dan menengah. Oleh karena itu, masalah terkait alkohol merupakan masalah penting yang menjadi perhatian.<sup>4</sup>

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, jumlah kematian akibat keracunan EtOH adalah 3,3 juta di seluruh dunia. EtOH, mirip dengan rokok, merupakan komoditas dengan permintaan tinggi di seluruh dunia dan zat adiktif yang menyebabkan banyak masalah di masyarakat. Dosis EtOH

yang rendah dapat menjadi stimulan psikologis, tetapi dosis tinggi menyebabkan depresi dan sedasi dan menekan atau merusak aktivitas motorik. Pengguna EtOH umumnya memiliki gangguan afektif komorbid seperti depresi dan kecemasan. Sebanyak 80% pecandu EtOH mengeluhkan gejala depresi pada suatu waktu dalam hidup mereka.<sup>5</sup>

Stres oksidatif diketahui memainkan peran penting dalam patogenesis cedera hati akibat EtOH. Stres oksidatif yang disebabkan oleh EtOH merupakan hasil produksi spesies radikal bebas selama beberapa tahap metabolisme EtOH. Beberapa studi eksperimental dan klinis telah menunjukkan bahwa konsumsi EtOH menyebabkan stres oksidatif yang tidak terkontrol (ketidakseimbangan antara kadar prooksidan dan antioksidan yang mendukung prooksidan). Ketika keseimbangan ini dirusak oleh alkohol, radikal bebas oksigen berlebihan terjadi reaksi peroksidasi biomembran, menyebabkan kerusakan sel, jaringan, dan organ. MDA telah banyak digunakan selama bertahun-tahun sebagai biomarker untuk peroksidasi lipid, karena MDA adalah salah satu penanda paling populer dan andal dalam menentukan stres oksidatif pada situasi klinis dan karena reaktivitas dan toksisitas MDA yang tinggi yang mendasari fakta bahwa molekul ini sangat relevan dengan komunitas penelitian biomedis.<sup>2,6-8</sup>

Berasal dari Tiongkok kuno, akupunktur merupakan salah satu modalitas terapi non-farmakologi yang dilakukan dengan menusukkan jarum tipis pada titik-titik tubuh manusia tertentu (titik akupunktur) yang dipandu oleh teori pengobatan Tiongkok tradisional. Penusukan pada titik akupunktur dapat mengaktifkan serabut saraf dan reseptor aferen perifer, menghasilkan interaksi sensorik di berbagai tingkat sistem saraf pusat dan melepaskan berbagai *transmitter* dan modulator, sehingga menghasilkan sinyal anti-inflamasi, sinyal neuroendokrin dan neuroimun. Dengan demikian, fungsi organ dalam dapat diregulasi melalui stimulasi titik-titik tertentu.<sup>3,9-11</sup> Modalitas yang sering digunakan pada berbagai studi efek akupunktur terhadap cedera hati akibat stres oksidatif adalah elektroakupunktur (EA).<sup>5,10,12-17</sup> EA merupakan modifikasi dari manual akupunktur (MA), dimana arus listrik kecil diaplikasikan ke jarum yang sebelumnya dimasukkan ke dalam tubuh dan tampaknya memiliki hasil yang dapat direproduksi secara lebih konsisten pada banyak kondisi klinis dan penelitian.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa akupunktur memiliki efek antioksidan dengan meregulasi respon stres oksidatif pada berbagai penyakit dengan menurunkan kadar MDA, meningkatkan aktivitas CAT (*catalase*), SOD, GSH (*reduced glutathione*), dan Gpx (*glutathione peroxidase*).<sup>4,10,11,17,18</sup> Akupunktur juga memperlihatkan peran perlindungan terhadap

kerusakan hati dengan menghambat peningkatan enzim ALT dan AST secara signifikan.<sup>12,13,19</sup> Studi akupunktur pada Titik ST36 Zusanli dengan EA dapat menurunkan peroksidasi lipid dan memperbaiki fungsi hati pada uji eksperimental.<sup>10,14-17</sup> Penelitian akupunktur pada hewan coba dengan model intoksikasi akut alkohol belum pernah dilakukan sebelumnya di Indonesia.

Penggunaan model mamalia dalam penelitian peroksidasi lipid sangat ideal untuk mempelajari konsekuensi peroksidasi lipid dalam konteks seluruh organisme dan juga untuk menganalisis pengaruhnya terhadap biomarker untuk mendapatkan lebih banyak wawasan tentang apa yang mengontrol peroksidasi lipid dan bagaimana penyakit terkait peroksidasi lipid terjadi.<sup>5</sup> Meskipun kesimpulan yang diambil dari studi klinis tetap tidak pasti, penelitian pada hewan telah mengungkapkan efek terapeutik in vivo yang menjanjikan dari antioksidan pada penyakit hati.<sup>8</sup>

Sebagian besar studi praklinis kecanduan EtOH telah berfokus pada imbalan (*reward*) dari penggunaan mandiri EtOH kronis atau model pemulihan EtOH. Studi penggunaan EtOH akut jarang dilakukan meskipun ETOH berpotensi menyebabkan intoksikasi akut dan cedera hati. Pada penelitian ini, kami membuat model tikus intoksikasi akut etanol yang diinduksi oleh bolus intragastrik 6 g/kg etanol dosis tunggal. Konsentrasi puncak alkohol pada tikus serupa dengan yang dapat dicapai pada manusia selama konsumsi alkohol akut. Pemberian EtOH dosis tunggal menginduksi peningkatan serum ALT dan AST.<sup>5,20,21</sup>

Pada penelitian ini dilakukan eksperimen pembuatan model tikus intoksikasi alkohol akut yang diinduksi oleh bolus intragastrik etanol dosis besar tunggal dengan tujuan mengetahui pengaruh elektroakupunktur dalam menurunkan kadar MDA, ALT, dan AST model tikus intoksikasi alkohol akut.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Intoksikasi Alkohol Akut (AAI)**

##### **2.1.1 Definisi**

AAI adalah kondisi berbahaya secara klinis yang terjadi saat seseorang mengonsumsi alkohol, berpotensi sementara yang disebabkan oleh minum alkohol dalam jumlah besar, dalam

waktu singkat. Dalam kondisi ini, proses alkohol menembus sawar darah-otak secara cepat dalam jumlah besar, ketika alkohol dan metabolitnya terakumulasi dalam aliran darah lebih cepat daripada yang dapat dimetabolisme oleh hati pada awalnya bertanggung jawab atas perubahan perilaku seperti euforia, disforia, disinhibisi sosial, mengantuk, melawan, dan agresif, dan, saat konsentrasi alkohol dalam darah meningkat, kelesuan, pingsan dan koma bisa muncul secara bertahap.<sup>22,23</sup>

Karena sejarah panjang dan meluasnya penggunaan alkohol sebagai minuman rekreasi, manifestasi klinis dari keracunan alkohol biasanya tidak dianggap serius dan dianggap mereda secara spontan seiring waktu; Namun, efek merugikan dari alkohol pada tingkat yang cukup tinggi dapat menyebabkan koma dan depresi pernapasan. Selain itu, individu yang mencari perawatan medis untuk keracunan alkohol akut kemungkinan besar memiliki masalah medis tambahan terkait dengan konsumsi alkohol kronis atau ketergantungan alkohol.<sup>23</sup>

### **2.1.2 Prevalensi**

Sekitar 2 miliar orang di seluruh dunia mengonsumsi minuman beralkohol. Konsumsi alkohol bertanggung jawab atas 5,9% dari semua penyebab kematian dan 5,1% dari semua penyebab penyakit di dunia. Prevalensi AUD berkisar antara 13 sampai 30% (sekitar 20% pria dan 10% wanita) di sebagian besar masyarakat Barat. Selain itu, hingga 42% pasien dirawat di rumah sakit umum, sepertiga dari pasien dirawat di unit perawatan intensif rumah sakit, dan hingga 50% dari mereka yang dirawat di divisi psikiatri, menyajikan AUD.<sup>22</sup>

### **2.1.3 Faktor yang Mempengaruhi**

Volume alkohol yang diminum dan gangguan yang dirasakan dipengaruhi oleh faktor biologis seperti kepekaan terhadap alkohol yang menunjukkan variasi antar individu yang substansial, terutama yang berkaitan dengan usia dan jenis kelamin. Misalnya, gangguan yang diinduksi alkohol meningkat seiring bertambahnya usia pada anak perempuan tetapi menurun seiring bertambahnya usia pada anak laki-laki. Pada saat yang sama, konsumsi alkohol dan masalah terkait alkohol sangat bergantung pada faktor sosial dan lingkungan seperti konteks minum (tempat, situasi, kesempatan atau motivasi).<sup>24</sup>

Namun, tingkat keracunan alkohol akut juga bergantung pada beberapa faktor, termasuk berat badan individu, volume dan periode konsumsi alkohol, persentase alkohol dalam minuman,

dan apakah alkohol diminum saat perut kosong atau dengan makanan, yang mana menunda penyerapan. Selain itu, perbedaan individu dalam tanda dan gejala dapat bervariasi sesuai dengan kerentanan genetik.<sup>23</sup>

#### 2.1.4 Gejala Klinis

Alkohol diserap terutama melalui usus kecil. Hanya 10% alkohol yang dikonsumsi diserap dari perut. Penyerapan mukosa awal dimulai dalam 10 menit setelah konsumsi dan konsentrasi alkohol dalam darah puncak serum dicapai antara 30 dan 90 menit. Minuman tunggal standar mengandung sekitar 10-12 mg etanol, yang diperkirakan dapat meningkatkan konsentrasi alkohol dalam darah pria 70 kg (155-lb) sebesar 15-20 mg/dL. Di sisi lain, 90% alkohol yang diserap dimetabolisme di hati melalui oksidasi dengan kecepatan rata-rata 15 mg/dL per jam.

Gejala umumnya berhubungan dengan konsentrasi alkohol dalam darah (BAC) (Tabel 2.1).<sup>23</sup> Pada kadar alkohol dalam darah yang sangat tinggi (misal 200-300 mg/dL), seseorang yang belum terbentuk toleransi terhadap alkohol kemungkinan akan tertidur dan memasuki anestesi tahap pertama. Kadar alkohol dalam darah yang lebih tinggi (misalnya, melebihi 300–400 mg/dL) dapat menyebabkan penghambatan pernapasan dan denyut nadi dan bahkan kematian pada individu yang tidak toleran. Oleh karena itu, konsumsi alkohol yang melebihi angka ini mengakibatkan penumpukan dalam tubuh dan menyebabkan gejala keracunan. Tanda dan gejala keracunan akut lebih besar saat konsentrasi alkohol dalam darah meningkat daripada saat menurun. Ini menyiratkan bahwa beberapa proses adaptasi selama pemaparan berkontribusi pada toleransi akut selama dosis tunggal.<sup>23,25</sup>

**Tabel 2.1 Manifestasi klinik dari intoksikasi alkohol berdasarkan konsentrasi alkohol darah (BAC)**

BAC	Perkiraan konsumsi alkohol*	Manifestasi klinik
< 50 mg/dL	1-2 gelas	Euforia ringan, penurunan kemampuan menjalankan alat
> 50 mg/dL	3-5 gelas	Gangguan sensasi, inkoordinasi
> 100 mg/dL	6-10 gelas	Mood labil, gangguan kognitif dan memori, inkoordinasi lebih jelas, ataksia
> 200 mg/dL	> 10 gelas	Mual, muntah, nistagmus, hilang ingatan, bicara tidak jelas, risiko aspirasi
> 300 mg/dL		Hipoventilasi, hipotermia, aritmia jantung
> 400 mg/dL		Koma, henti napas, kematian

\*minuman tunggal standar mengandung sekitar 10-12 mg etanol, yang diperkirakan dapat meningkatkan konsentrasi alkohol dalam darah seorang pria 70-kg sebesar 15-20 mg/dL.



Meskipun alkohol berpotensi mempengaruhi hampir setiap organ, efek samping utama alkohol yang mendapatkan perhatian klinis adalah masalah neurologis, gastrointestinal, kardiovaskular, pernapasan, dan metabolik:<sup>22,23,25</sup>

1) Sistem saraf

- Amnesia anterograde sementara (*blackout*) saat intoksikasi alkohol
- Gangguan penilaian dan persepsi (*insight*)
- Gangguan fungsi motorik dan kognitif, yang meningkatkan risiko kecelakaan seperti mengemudi saat mabuk.
- Gangguan kognitif yang diinduksi alkohol diamati di berbagai domain seperti memori verbal dan visuospasial.
- Miopati akut ditandai dengan nyeri, flasiditas otot, rhabdomyolisis

2) Sistem gastrointestinal

- Mual, muntah, diare
- Esofagitis, gastritis, dan tukak lambung
- Spasme katup pilorus lambung, yang mengakibatkan mual dan muntah.
- hematemesis
- Pankreatitis akut
- Perlemakan hati
- Hepatitis alkoholik akut dan sirosis hati pada alkohol kronik

3) Sistem kardiovaskular

- Takikardia, vasodilatasi perifer, depleksi volume dapat menginduksi hipotermia dan hipotensi
- Peningkatan tekanan darah yang bergantung dosis secara linier
- Peminum berat kronis meningkatkan risiko kardiomiopati terdilatasi.
- Kardiomiopati berkontribusi pada aritmia yang tidak dapat dijelaskan dengan gangguan ventrikel kiri, regurgitasi katup mitral dengan trombus mural terkait dan gagal jantung kongestif.
- Aritmia ventrikel ganas dapat terjadi sementara setelah minum banyak episodik pada individu yang tidak menunjukkan bukti penyakit jantung lainnya.

4) Metabolik

- Hipoglikemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, hipokalsemia, dan hipofosfatemia

#### 5) Efek lainnya

- Depresi pernapasan
- Aspirasi
- Perdarahan akibat trombositopenia
- Gangguan absorpsi kalsium dan metabolisme dalam sistem kerangka.
- Disfungsi ereksi
- Hormonal: peningkatan kadar kortisol, diuresis karena penghambatan sekresi vasopresin, dan penurunan tiroksin dan triiodotironin serum.

### 2.1.5 Diagnosis

Petunjuk awal intoksikasi alkohol ditentukan dengan mengamati perilaku seseorang dan mencium bau alkohol pada napas pasien. Diagnosis biasanya dapat dibuat berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Informasi tentang waktu minum terakhir sangat penting untuk mencegah dan mengelola gejala penarikan alkohol, yang dapat berkembang segera setelah 6–8 jam setelah penghentian minum. Perubahan status mental pasien membuat wawancara menjadi sulit dan menempatkan dokter dalam situasi yang lebih bergantung pada pemeriksaan fisik dan analisis laboratorium.

Pemeriksaan fisik harus dimulai dengan pemeriksaan tanda-tanda vital. Tanda dan gejala yang menyiratkan penyalahgunaan atau ketergantungan alkohol kronis, termasuk penonjolan kapiler, spider nevi, telangiectasias, dan eritema palmar, harus diperiksa, dan, bila diperlukan, meminta individu untuk memberikan sampel napas, darah, atau urin untuk analisis toksikologi. Pemeriksaan jantung dan dada dengan elektrokardiografi dan radiografi dada harus dilakukan. *Computed tomography* (CT) otak harus direncanakan jika ada tanda-tanda neurologis atau dicurigai adanya peristiwa trauma kepala.<sup>23,25</sup>

Kriteria diagnosis berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V):<sup>25</sup>

- A. Konsumsi alkohol baru-baru ini.
- B. Perubahan perilaku atau psikologis bermasalah yang signifikan secara klinis (misalnya, perilaku seksual atau agresif yang tidak pantas, ketidakstabilan suasana hati, gangguan penilaian) yang berkembang selama, atau segera setelah, konsumsi alkohol.

- C. Satu (atau lebih) dari tanda atau gejala berikut berkembang selama, atau segera setelah, penggunaan alkohol:
1. Ucapan cadel.
  2. Inkoordinasi.
  3. Gaya berjalan goyah.
  4. Nistagmus.
  5. Penurunan perhatian atau ingatan.
  6. Stupor atau koma.
- D. Tanda atau gejala tidak disebabkan oleh kondisi medis lain (misal ketoasidosis diabetik) dan tidak dapat dijelaskan dengan lebih baik oleh gangguan mental lain (misal delirium), termasuk keracunan dengan zat lain (misal benzodiazepin).

Definisi hukum keracunan alkohol telah dikembangkan dengan mengacu pada efek utama pada kemampuan mengemudi. Tingkat keracunan hukum yang memberlakukan hukuman untuk mengemudi di sebagian besar negara bagian di AS adalah 80 mg etanol per desiliter darah (80 mg/dL atau 0,08 g/dL), tingkat ketika bukti kinerja motorik melambat dan penurunan kemampuan berpikir menjadi jelas; Namun, tanda-tanda yang menunjukkan penurunan penilaian dan penghambatan mulai muncul di bawah 50 mg/dL, yaitu, setelah satu atau dua minuman.

Kadar alkohol dapat ditentukan dengan analisis napas atau dengan tongkat celup saliva, meskipun metode ini kurang dapat diandalkan. Karena waktu paruh pendek etanol, analisis alkohol dalam darah atau napas tidak memberikan informasi tentang efek kronis dari penyalahgunaan alkohol atau minuman keras. Oleh karena itu, dokter harus selalu mengingat bahwa pemeriksaan ini memiliki keterbatasan karena tidak selalu berhubungan dengan gambaran klinis dan tidak memprediksi keparahan atau hasil klinis.<sup>23</sup>

### **2.1.6 Diagnosis Banding**

Beberapa kondisi berbeda dapat menyerupai atau ditutupi oleh perubahan status mental dari keracunan alkohol akut (Tabel 2.2). Kondisi ini termasuk keracunan terkait zat lainnya, perubahan metabolisme, penyakit menular, penyebab neurologis (seperti kejang dan trauma), dan depresi pernapasan. Namun, tidak ada bau seperti pada alkohol, tetapi kemungkinan ada bukti penyalahgunaan obat depresan dalam analisis toksikologi darah atau urin. Kondisi klinis ini,

berpotensi mengancam nyawa, menyerupai tanda-tanda non-spesifik keracunan alkohol dan, oleh karena itu, harus disingkirkan saat mengevaluasi pasien dengan keracunan alkohol.<sup>1,22,23,25</sup>

**Tabel 2.2 Diagnosis banding dari intoksikasi alkohol**

Substansi tertentu	Intoksikasi dengan alkohol jenis lain Metanol Isopropil alkohol Obat psikoaktif Kokain Opiat Benzodiazepin/barbiturat Disulfiram
Metabolik	Ensefalopati hepatic Hipoglikemia Kelainan elektrolit Hiponatremia Ketoasidosis alkoholik Ketoasidosis diabetik
Infeksi	Sepsis Meningitis
Neurologi	Gejala penarikan alkohol Sindrom Wernicke-Korsakoff Kecelakaan serebrovaskular Gangguan kejang
Trauma	Cedera kepala tertutup
Pernapasan	Hipoksia sekunder akibat aspirasi Depresi pernapasan
Lain-lain	Hipotensi Hipotermia Dehidrasi Hiper-/hipotiroidisme

### 2.1.7 Terapi

Meskipun AUD mempengaruhi lebih dari 20% pasien di sebagian besar pelayanan medis, hanya sedikit dokter yang telah cukup terlatih dalam mengidentifikasi dan menangani masalah serius ini. Oleh karena itu, penting bagi praktisi, dokter yang ahli dalam AUD menangani pasien rawat jalan, dan dokter yang menangani pasien rawat inap di Bagian Gawat Darurat dan Penyakit Dalam mengetahui cara mencegah, mengenali, dan menangani AAI dan keadaan putus obat yang parah untuk meminimalkan rawat inap yang mahal dan kematian yang bisa dihindari.<sup>22</sup>

Terapi pasien dengan AAI terdiri dari perawatan suportif dan simptomatik. Penatalaksanaan dimulai dengan penilaian jalan nafas dan pemeriksaan fungsi jantung dan

pernafasan. Langkah-langkah segera termasuk penilaian lengkap status medis pasien, termasuk riwayat minum alkohol atau zat lain yang mungkin mengganggu kondisi klinis. Absorpsi alkohol yang cepat melalui mukosa usus, yang dimulai dalam 10 menit, membuat tindakan lavage lambung atau arang aktif menjadi terbatas nilainya.

Pencegahan aspirasi adalah wajib; oleh karena itu, penempatan pasien pada posisi lateral mungkin dapat membantu. Larutan cairan intravena harus diberikan untuk menghidrasi pasien dan untuk memperbaiki ketidakseimbangan elektrolit dan hipoglikemia. Hiponatremia harus ditangani dengan hati-hati karena koreksi yang cepat dapat menyebabkan mielinolisis pontin sentral. Untuk mencegah ensefalopati Wernicke, tiamin parenteral harus diberikan sebelum pemberian glukosa. Terapi tiamin parenteral direkomendasikan karena malnutrisi dan alkohol dapat mengganggu absorpsi tiamin usus sebesar ~70%. Obat antiemetik mungkin berguna pada pasien dengan mual dan muntah. Muntah yang berkepanjangan mungkin mengindikasikan cedera kepala yang tidak disadari.

Bicara cadel, ataksia, perubahan status mental, dan tanda neurologis lain dari keracunan alkohol dapat menyerupai atau menutupi kondisi medis komorbiditas; oleh karena itu, penilaian ulang terhadap status mental dan tanda-tanda neurologis sangat penting. Jika penggunaan obat penenang lain dicurigai, penawar khusus dapat diberikan.

Tidak ada penawar untuk intoksikasi alkohol. Selain itu, tidak ada pengobatan yang efektif untuk mencegah atau mengobati intoksikasi alkohol. Akhirnya, dimungkinkan untuk memberikan obat-obatan yang mengurangi konsentrasi BAC dan asetaldehida, seperti glutathione tereduksi 600 mg i.v., *S-adenosylmethionine* 400 mg i.v. atau metadoksin 300–900 mg i.v. diencerkan dalam 500 cc larutan garam atau elektrolit dalam pemberian harian tunggal selama 2-3 hari. Metadoksin (piridoksol L-2-pirolidon-5-karbohidrat) diusulkan untuk mempercepat metabolisme etanol karena beberapa mekanisme, termasuk peningkatan aktivitas dehidrogenase asetaldehida, pembersihan plasma etanol dan asetaldehida, dan eliminasi keton melalui kemih, oleh karena itu, menyebabkan resolusi yang lebih cepat dari gejala AAI daripada plasebo.<sup>22,23</sup>

## **2.2 Mekanisme Cedera Hati Akibat Alkohol**

### **2.2.1 Radikal Bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS)**

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan, biasanya tidak stabil dan sangat reaktif. Dalam sistem biologis, radikal berbasis oksigen dan radikal

berbasis nitrogen adalah dua jenis radikal bebas. Radikal oksigen bebas, seperti superoksida, radikal hidroksil, dan radikal peroksil, dengan tambahan radikal non-radikal, seperti hidrogen peroksida, asam hipoklorit dan ozon, dikenal sebagai spesies oksigen reaktif (ROS), yang dihasilkan selama proses metabolisme oksigen. Spesies nitrogen reaktif (RNS), termasuk radikal berbasis nitrogen dan non-radikal, seperti nitrogen dioksida, radikal oksida nitrat, dan peroksinitrit, berasal dari oksida nitrat dan superoksida melalui sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (iNOS) dan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase, secara berurutan. Karena karakteristik kimianya yang khusus, ROS/RNS dapat memulai peroksidasi lipid, menyebabkan untai DNA putus, dan tanpa pandang bulu mengoksidasi hampir semua molekul dalam membran dan jaringan biologis, yang mengakibatkan cedera.<sup>8</sup>

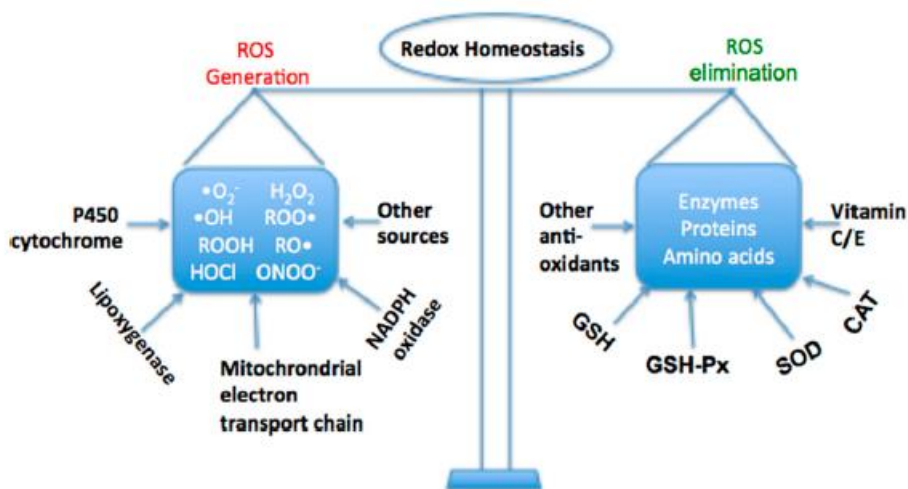
Namun, karena tubuh mampu menghilangkan ROS/RNS sampai tingkat tertentu, spesies reaktif ini tidak selalu menjadi ancaman bagi tubuh dalam kondisi fisiologis. Faktanya, ROS diperlukan pada tingkat tertentu dalam tubuh untuk menjalankan fungsi fisiologisnya yang penting. Pembentukan ROS adalah bagian alami dari kehidupan aerobik, yang bertanggung jawab atas manifestasi fungsi seluler termasuk jalur transduksi sinyal, pertahanan terhadap serangan mikroorganisme dan ekspresi gen untuk mendorong pertumbuhan atau kematian. Stres oksidatif/nitrosatif menunjukkan ketidakseimbangan tubuh dalam produksi dan penghapusan spesies oksigen dan nitrogen reaktif serta penurunan produksi antioksidan. Dalam hal stres oksidatif, dalam kondisi fisiologis tertentu, sebenarnya berguna. Misalnya, dapat memperkuat mekanisme pertahanan biologis selama latihan fisik dan iskemia yang sesuai, dan menginduksi apoptosis untuk mempersiapkan jalan lahir untuk persalinan. Namun, ini terbatas pada situasi tertentu, dan dalam kebanyakan kasus lain, tingkat ROS dan stres oksidatif yang besar akan menyebabkan kematian sel melalui mekanisme nekrotik dan/atau apoptosis, yang menyebabkan cedera seluler dan jaringan.<sup>7,8</sup>

### **2.2.2 Stres Oksidatif pada Cedera Hati Akibat Alkohol**

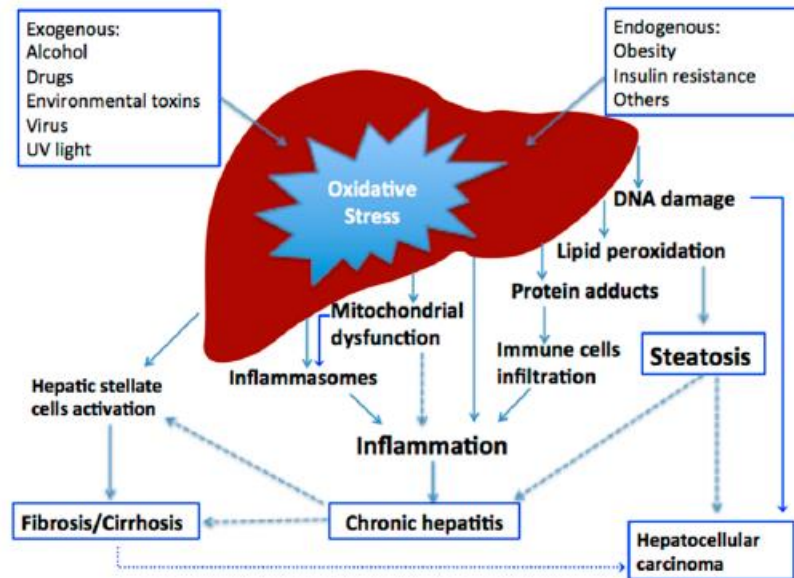
Hati adalah organ utama yang diserang oleh ROS. Sel parenkim adalah sel primer yang mengalami cedera akibat stres oksidatif di hati. Mitokondria, mikrosom, dan peroksisom dalam sel parenkim dapat menghasilkan ROS, mengatur *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR)- $\alpha$ , yang terutama terkait dengan ekspresi gen oksidasi asam lemak hati. Lebih jauh, sel Kupffer, sel stelata hati dan sel endotel lebih berpotensi terpapar atau sensitif terhadap molekul

yang berhubungan dengan stres oksidatif. Berbagai sitokin seperti TNF- $\alpha$  dapat diproduksi dalam sel Kupffer yang disebabkan oleh stres oksidatif, yang dapat meningkatkan inflamasi dan apoptosis. Proliferasi dan sintesis kolagen dari sel-sel stelata hati dipicu oleh peroksidasi lipid yang disebabkan oleh stres oksidatif. Pada mamalia, sistem antioksidan yang canggih telah dikembangkan untuk mempertahankan homeostasis redoks di hati (Gambar 2.1).<sup>8</sup>

Ketika ROS berlebihan, homeostasis akan terganggu, mengakibatkan stres oksidatif. Stres oksidatif memicu kerusakan hati dengan cara menginduksi perubahan yang tidak dapat diperbaiki pada lipid, protein dan materi DNA. Karena jalur ini mengatur transkripsi gen, ekspresi protein, apoptosis sel, dan aktivasi sel stelata hati; stres oksidatif dianggap sebagai salah satu mekanisme patologis yang menghasilkan inisiasi dan perkembangan berbagai penyakit hati, seperti hepatitis virus kronis, penyakit hati alkoholik dan steatohepatitis non-alkohol. Skema mekanisme umum dari stres oksidatif yang disebabkan oleh berbagai faktor pada penyakit hati disimpulkan pada Gambar 2.2. Selain itu, stres oksidatif sistemik yang timbul selama penyakit hati juga dapat menyebabkan kerusakan pada organ diluar hati, seperti gangguan otak dan gagal ginjal.<sup>8</sup>



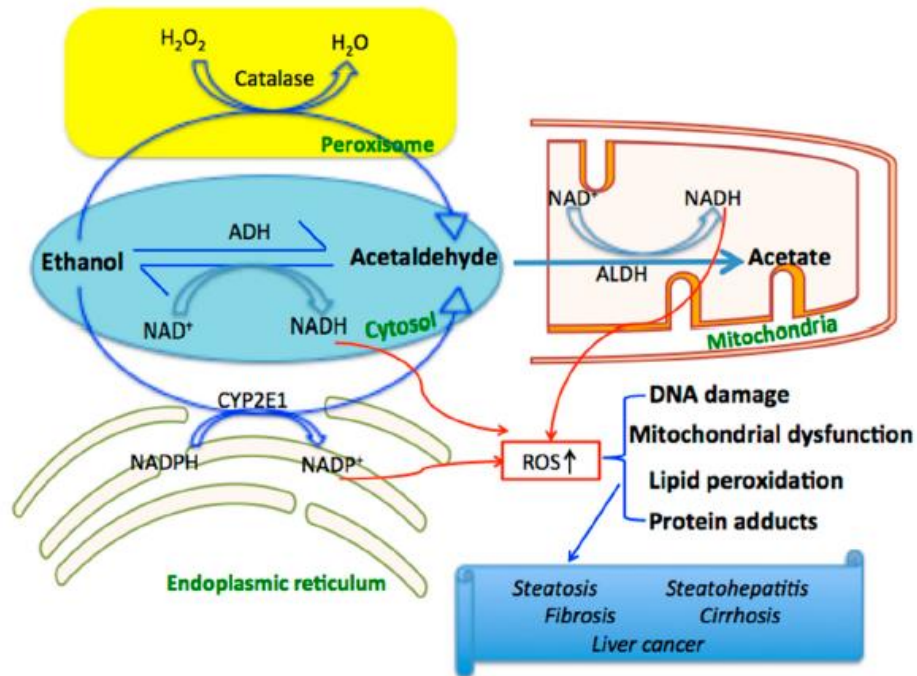
Gambar 2.1. Homeostasis redoks di hati<sup>8</sup>



**Gambar 2.2.** Skema mekanisme umum dari stres oksidatif yang disebabkan oleh berbagai faktor pada penyakit hati<sup>8</sup>

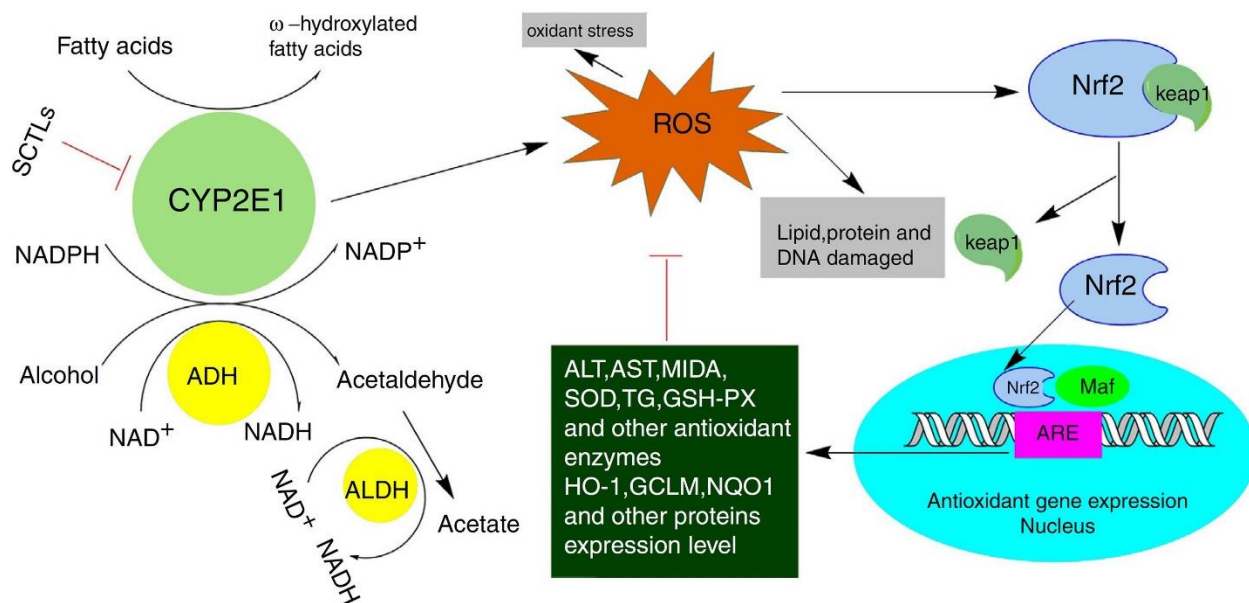
Patogenesis ALD belum sepenuhnya dijelaskan, konsekuensi langsung dari metabolisme etanol tampaknya terkait dengan produksi ROS, cedera mitokondria dan steatosis, yang merupakan gambaran umum dari paparan alkohol akut dan kronis. Diilustrasikan dengan baik bahwa setidaknya tiga jalur enzimatik yang berbeda terlibat dalam proses oksidasi etanol. Jalur utama metabolisme etanol adalah sistem dehidrogenase. Hal ini dimulai oleh alkohol dehidrogenase (ADH), enzim yang membutuhkan  $\text{NAD}^+$  yang diekspresikan pada kadar tinggi dalam hepatosit, yang mengoksidasi etanol menjadi asetaldehida. Kemudian, asetaldehida memasuki mitokondria di mana ia dioksidasi menjadi asetat oleh aldehida dehidrogenase (ALDH). Jalur utama kedua untuk mengoksidasi etanol adalah sistem pengoksidasi etanol mikrosomal (MEOS), yang melibatkan enzim yang membutuhkan NADPH, enzim sitokrom P450 CYP2E1. Jalur MEOS dipicu pada individu yang mengonsumsi alkohol secara kronis. Selain itu, etanol jarang juga dapat dioksidasi oleh katalase dalam peroksisom. Karena jalur oksidasi ini membutuhkan keberadaan hidrogen peroksida ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), dalam kondisi normal, jalur ini tidak memainkan peran utama dalam metabolisme alkohol. Selama proses metabolisme melalui sistem dehidrogenase dan sistem MEOS, NADH atau  $\text{NADP}^+$  akan diproduksi secara massal, yang menyebabkan peningkatan ROS, yang menyebabkan stres oksidatif yang mengakibatkan cedera hepatosit, dan akhirnya memicu berbagai penyakit hati (Gambar 2.3).<sup>8</sup>





Gambar 2.3. Proses metabolisme etanol dalam hepatosit dan pembentukan ROS yang berkontribusi pada penyakit hati.<sup>8</sup>

*Erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) adalah pengatur utama keseimbangan redoks seluler. Dalam kondisi fisiologis, Nrf2 berikatan dengan *kelch-like ECH-associated protein-1* (Keap1) di sitoplasma, dan sisanya tidak aktif dan mudah terdegradasi. Pada kondisi stres oksidatif, Nrf2 berdisosiasi dari Keap1 kemudian diaktifkan. Nrf2 yang teraktivasi berpindah ke dalam nukleus dan berinteraksi dengan *antioxidant response element* (ARE), mendorong ekspresi gen target sitoprotektif termasuk enzim antioksidan (glutathione *S*-transferase A1 (Gsta1), NADPH quinone oxidoreductase1 (Nq1) dan enzim detoksifikasi fase II (Gambar 2.4).<sup>8,26-28</sup>



**Gambar 2.4.** Diagram skematis yang menunjukkan sinyal protektif dari ekstrak etanol *Schisandra chinensis* dalam inflamasi hati yang diinduksi alkohol. → menunjukkan aktivasi atau induksi, dan menunjukkan penghambatan atau blokade.<sup>28</sup>

### 2.3 Malondialdehid (MDA)

Peroksidasi lipid secara umum dapat dijelaskan sebagai proses di mana oksidan seperti radikal bebas atau spesies non-radikal menyerang lipid yang mengandung ikatan rangkap karbon-karbon, terutama asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang melibatkan abstraksi hidrogen dari karbon, dengan penyisipan oksigen yang menghasilkan radikal peroksil lipid dan hidroperoksida. Produk utama utama peroksidasi lipid adalah hidroperoksida lipid (LOOH). Di antara banyak aldehida berbeda yang dapat dibentuk sebagai produk sekunder selama peroksidasi lipid, malondialdehida (MDA), propanal, heksanal, dan 4-hidroksinonenal (4-HNE). MDA tampaknya merupakan produk peroksidasi lipid yang paling mutagenik, sedangkan 4-HNE adalah yang paling beracun. Karena MDA adalah salah satu penanda paling populer dan andal yang menentukan stres oksidatif dalam situasi klinis, dan karena reaktivitas dan toksisitas MDA yang tinggi yang mendasari fakta bahwa molekul ini sangat relevan dengan komunitas penelitian biomedis.<sup>7</sup>

Setelah terbentuk MDA dapat dimetabolisme secara enzimatis atau dapat bereaksi pada protein seluler dan jaringan atau DNA untuk membentuk aduk yang mengakibatkan kerusakan biomolekuler. Studi awal menunjukkan bahwa kemungkinan jalur biokimia untuk metabolisme MDA melibatkan oksidasi oleh mitokondria aldehida dehidrogenase diikuti oleh dekarboksilasi untuk menghasilkan asetaldehida, yang dioksidasi oleh aldehida dehidrogenase menjadi asetat dan selanjutnya menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O. Di sisi lain, fosfoglukosa isomerase mungkin bertanggung

jawab untuk memetabolisme MDA sitoplasma menjadi metilglioksal (MG) dan selanjutnya menjadi D-laktat oleh enzim dari sistem glioksalase dengan menggunakan GSH sebagai kofaktor. Sebagian MDA diekskresikan dalam urin sebagai berbagai enaminals (RNH-CH-CH-CHO) seperti N-epsilon- (2-propenal) lisin, atau N-2- (propenal) serine.<sup>7</sup>

Pada ALD ditemukan bahwa dengan meningkatnya keparahan penyakit, diikuti dengan peningkatan kadar serum malondialdehide (MDA) indikator peroksidasi lipid dan konsentrasi vitamin E dan C serum, yang bertindak sebagai indeks status antioksidan, menurun pada pasien ALD. Aktivitas SOD dan CAT menurun dan tingkat peroksidasi lipid secara signifikan meningkat di hati tikus diabetes yang diberikan alkohol selama 30 hari. Peningkatan peroksidasi lipid dan sitokrom P450 hati, dan penurunan SOD hati, GSH-Px, GRD, GST, dan GSH juga diamati pada tikus yang diberi dimethoate yang dikombinasikan dengan etanol. Tingkat ALT meningkat secara signifikan sedangkan tingkat AST menurun secara signifikan pada pasien dengan ALD.<sup>8</sup>

## 2.4 Mekanisme Kerja Akupunktur

Akupunktur medik merupakan cabang ilmu kedokteran, mengadaptasi dari *Traditional Chinese Medicine* dengan menggunakan pengetahuan anatomi, fisiologi dan patologi serta berdasarkan pada prinsip *evidence based medicine* (EBM), suatu modalitas terapeutik dengan menusukkan jarum pada titik-titik tertentu di kulit dalam upaya preventif, kuratif, dan rehabilitatif.<sup>33</sup>

Akupunktur berasal dari bahasa Latin: *acus* artinya jarum dan *punctura* artinya menusuk, pada titik-titik tertentu pada tubuh. Perangsangan pada titik-titik akupunktur dapat mengaktifkan serabut saraf dan reseptor aferen perifer, menghasilkan interaksi sensorik di berbagai tingkat sistem saraf pusat dan melepaskan berbagai *transmitter* dan modulator, sehingga menghasilkan sinyal anti-inflamasi, sinyal neuroendokrin dan neuroimun. Dengan demikian, fungsi organ dalam dapat diregulasi melalui stimulasi titik-titik tertentu untuk mencapai homeostasis.<sup>3,9-11,34</sup>

Pada penusukan titik akupunktur, akan terjadi reaksi lokal akibat mikrotrauma yang terjadi oleh penusukan jarum. Reaksi lokal yang terjadi berupa pelepasan mediator inflamasi lokal, yaitu histamin, serotonin, bradikinin, leukotrien, prostaglandin, dan sitokin. Mediator inflamasi lokal ini akan merangsang serabut saraf untuk melepaskan neuropeptida seperti CGRP, substansi P, dan beta endorfin lokal. CGRP dan substansi P mempunyai efek vasodilatasi, sehingga aliran darah lokal akan mengalami peningkatan. Peningkatan aliran darah ini juga terjadi pada jaringan yang

lebih dalam, yang membantu penyembuhan jaringan dan memperbaiki fungsi kelenjar lokal. Sedangkan beta endorfin yang merupakan opioid endogen mempunyai efek analgesia.<sup>33,35</sup>

Stimulus dari akupunktur akan merangsang serabut saraf A $\delta$  dan serabut C yang akan diteruskan melalui saraf aferen menuju kornu dorsalis segmen medula spinalis, kemudian memodulasi luaran simpatis menuju organ target pada area inervasi yang sama dengan penusukan jarum sesuai dengan segmen yang dipersarafi oleh kulit atau otot yang dirangsang. Mekanisme segmental ini, organ yang dipersarafi sesuai dengan segmen medula spinalis, melalui jalur refleks kutaneoviseral.<sup>33,35</sup>

Stimulus yang sampai pada medula spinalis akan diteruskan menuju tingkat yang lebih tinggi ke korteks serebri. Melalui aksis *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA), dilepaskan zat-zat humoral dan menuju target organ melalui pembuluh darah. Terjadi pelepasan *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang kemudian akan merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk melepaskan *adrenocorticotropin hormone* (ACTH), untuk mensekresi hormon glukokortikoid yang merupakan antiinflamasi yang poten. Hipotalamus kemudian akan melepaskan endorfin secara langsung di sistem saraf pusat pada cairan serebrospinal yang akan memengaruhi sistem imun, sistem kardiovaskular, sistem respirasi dan penyembuhan jaringan.<sup>33,35,36</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G, et al. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2008;19(8):561–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.033>
2. Chen C, Wen DC, Gao S Di, Hu XY, Yi C. The protective effects of buzui on acute alcoholism in mice. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2016;2016.
3. Chen P, Li J, Grech D, Xiong M, Bekker A, Ye J-H. Acupuncture for alcohol use disorder. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018;10(1):60–9.
4. Phunchago N, Wattanathorn J, Chaisiwamongkol K, Muchimapura S, Thukham-mee W. Acupuncture Reduces Memory Impairment and Oxidative Stress and Enhances Cholinergic Function in an Animal Model of Alcoholism. *JAMS J Acupunct Meridian Stud*. 2015;8(1):23–9.

5. Seo SY, Kim SP, Bang SK, Kang SY, Cho SJ, Choi K-H, et al. The effect of acupuncture stimulation on alleviating emotional changes due to acute alcohol administration and the possibility of Sigma1 receptor involvement. *Integr Med Res* [Internet]. 2020;100497. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100497>
6. Artun BC, Küskü-Kiraz Z, Güllüoğlu M, Çevikbaş U, Koçak-Toker N, Uysal M. The effect of carnosine pretreatment on oxidative stress and hepatotoxicity in binge ethanol administered rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(8):659–65.
7. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
8. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):26087–124.
9. Cho ZH, Hwang SC, Wong EK, Son YD, Kang CK, Park TS, et al. Neural substrates, experimental evidences and functional hypothesis of acupuncture mechanisms. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(6):370–7.
10. Silva AH, Figueiredo LM, Dias PA, do Prado Neto AX, de Vasconcelos PRL, Guimarães SB. Eletroacupuntura atenua o estresse oxidativo no fígado e no rim em ratos anestesiados. *Acta Cir Bras*. 2011;26(SUPPL. 1):60–5.
11. Zeng XH, Li QQ, Xu Q, Li F, Liu CZ. Acupuncture mechanism and redox equilibrium. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2014;2014(4).
12. Chen B-J, Zhang D, Li S-Y, Ma H-M, Wang S-Y. Effect of electroacupuncture of taichong (LR3) on liver function in mild alcoholic liver injury rats. *Zhen ci yan jiu*. 2011;36(6):419–22.
13. Jang S-H, Cho S, Yoon H-M, Jang K-J, Song C-H, Kim C-H. Hepatoprotective Evaluation of *Ganoderma lucidum* Pharmacopuncture: In vivo Studies of Ethanol-induced Acute Liver Injury. *J Pharmacopuncture*. 2014;17(3):16–24.
14. Liu J-Y, Liu L-M. Influence of electroacupuncture intervention on free radical metabolism in athletes undergoing intensive endurance exercise. *Zhen ci yan jiu*. 2013;38(1):48–51.
15. He W, Li M, Zuo L, Wang M, Jiang L, Shan H, et al. Complementary Therapies in Medicine Acupuncture for treatment of insomnia : An overview of systematic reviews. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019;42(November 2018):407–16. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.020>

16. Santos ELW, Dias BHM, de Andrade ACR, Pascoal AMH, Filho FE de V, Medeiros F das C, et al. Effects of acupuncture and electroacupuncture on estradiol-induced inflammation and oxidative stress in health rodents. *Acta Cir Bras.* 2013;28(8):582–8.
17. Tang LM, Zhang D, Li SY, Wang SY. Effect of electroacupuncture on liver surface blood perfusion and related indexes of oxidative stress in mice with acute alcoholic liver injury. Vol. 45, *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research.* 2020. p. 628–32.
18. Yu YP, Ju WP, Li ZG, Wang DZ, Wang YC, Xie AM. Acupuncture inhibits oxidative stress and rotational behavior in 6-hydroxydopamine lesioned rat. *Brain Res [Internet].* 2010;1336:58–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.020>
19. Lee YJ, Zhao RJ, Kim YW, Kang SJ, Lee EK, Kim NJ, et al. Acupuncture inhibits liver injury induced by morphine plus acetaminophen through antioxidant system. *Eur J Integr Med.* 2015;8(3):204–12.
20. Massey VL, Arteel GE. Acute alcohol-induced liver injury. *Frontiers in Physiology.* 2012.
21. Lamas-paz A, Hao F, Nelson LJ, Vázquez MT, Canals S, Gómez M, et al. Alcoholic liver disease : Utility of animal models. 2018;24(45):5063–75.
22. Caputo F, Agabio R, Vignoli T, Patussi V, Fanucchi T, Cimarosti P, et al. Diagnosis and treatment of acute alcohol intoxication and alcohol withdrawal syndrome: position paper of the Italian Society on Alcohol. *Intern Emerg Med [Internet].* 2019;14(1):143–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1933-8>
23. Jung Y chul, Namkoong K. Alcohol: Intoxication and poisoning - diagnosis and treatment [Internet]. 1st ed. Vol. 125, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2014. 115–121 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-62619-6.00007-0>
24. Grüne B, Piontek D, Pogarell O, Grübl A, Groß C, Reis O, et al. Acute alcohol intoxication among adolescents—the role of the context of drinking. *Eur J Pediatr [Internet].* 2017;176(1):31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-016-2797-4>
25. First MB, editor. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th Ed.* Arlington: American Psychiatry Association; 2013. 497–9 p.
26. Zhang YKJ, Wu KC, Klaassen CD. Genetic Activation of Nrf2 Protects against Fasting-Induced Oxidative Stress in Livers of Mice. *PLoS One.* 2013;8(3):1–10.

27. Tang W, Jiang YF, Ponnusamy M, Diallo M. Role of Nrf2 in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13079–87.
28. Su L, Li P, Lu T, Mao C, Ji D, Hao M, et al. Protective effect of Schisandra chinensis total lignans on acute alcoholic-induced liver injury related to inhibiting CYP2E1 activation and activating the Nrf2/ARE signaling pathway. *Rev Bras Farmacogn.* 2019;29(2):198–205.
29. Mayor DF, editor. *Electroacupuncture: A Practical Manual and Resource.* Churchill Livingstone Elsevier; 2007. 47–84 p.
30. WHO. *Who standard acupuncture point location.* World Health Organization; 2008.
31. Villegas-Bastida A, Torres-Rosas R, Arriaga-Pizano LA, Flores-Estrada J, Gustavo-Acosta A, Moreno-Eutimio MA. Electrical stimulation at the ST36 acupoint protects against sepsis lethality and reduces serum TNF levels through vagus nerve- and catecholamine-dependent mechanisms. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014.
32. Yim YK, Lee H, Hong KE, Kim Y Il, Lee BR, Son CG, et al. Electro-acupuncture at acupoint ST36 reduces inflammation and regulates immune activity in collagen-induced arthritic mice. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2007;4(1):51–7.
33. White A. Western medical acupuncture: a definition. *Acupunct Med;* 2009. 27: 33,34.
34. Kiswojo, Widya D, Srilestari A, Akib H, editors. *Akupunktur Medik dan Perkembangannya.* 2nd ed. Jakarta: Kolegium Akupunktur Indonesia; 2010.
35. Djaali W, Jusuf AA, Simadibrata CL. Efektivitas akupunktur manual di titik EX-B3 Weiwaxiashu dalam memperbaiki gambaran histologi pankreas dan menurunkan kadar gula darah model tikus diabetes tipe 2. University of Indonesia; 2020.
36. Kavoussi B, Ross BE. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integr Cancer Ther.* 2007;6(3):251–7.

