

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Cyclophosphamide merupakan *alkylating agent* dari golongan *nitrogen mustard* dalam kelompok *oxazophorin*. Metabolit dari *cyclophosphamide*, *phosphoramidate mustard*, menyebabkan terjadinya *cross-link* pada DNA dan menyebabkan DNA akan terpisah atau pecah, sehingga sel gagal membelah dan mati.^{1,2} Penggunaan *cyclophosphamide* yang utama adalah sebagai agen kemoterapi yang aktif terhadap beberapa macam kanker, baik sebagai agen tunggal maupun dikombinasikan dengan agen lain.^{1,3} *Cyclophosphamide* juga digunakan sebagai immunosupresan pada transplantasi organ.⁴ *Cyclophosphamide* bekerja pada sel yang sedang aktif membelah, maka efeknya juga terutama mengenai jaringan dengan proliferasi tinggi yaitu sel-sel ganas, sistem hematopoetik dan gastrointestinal.^{1,5,6} Pemberian *cyclophosphamide* menyebabkan kematian pada sel-sel tersebut dan diikuti dengan pelepasan sitokin-sitokin yang berfungsi sebagai mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β .^{3,7-9}

Sitokin tersebut akan merangsang peningkatan kadar enzim *cyclooxygenase (COX)*, baik COX-1 maupun COX-2.^{3,7,8} Kadar COX-2 meningkat hingga 3,33 kali lipat setelah pemberian kemoterapi dan diikuti peningkatan prostaglandin E-2 (PGE-2) yang merupakan inhibitor (*braking mechanism*) dari produksi stimulator hematopoietik *granulocyte stimulating factor (G-CSF)*, *granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)*, dan *erythropoietin*

(EPO).^{8,10-16} Hambatan terhadap stimulator hematopoietik tersebut menyebabkan efek mielosupresi akibat kematian sel-sel hematopoietik bertambah berat. Efek mielosupresi merupakan salah satu efek samping dari *cyclophosphamide* yang perlu mendapat perhatian. Mielosupresi berakibat terjadinya leukopeni, anemia, dan trombositopeni pada darah tepi.^{1,6}

Mielosupresi tidak hanya meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien, tetapi juga dapat menyebabkan keterlambatan pemberian kemoterapi dan pengurangan dosis, sehingga dapat berpengaruh pada efek terapeutik dari kemoterapi tersebut.^{17,18} Penurunan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit mencapai nilai terendah pada hari ke-7 sampai dengan hari ke -14 tergantung jenis kemoterapi yang digunakan, setelah itu diperlukan waktu kurang lebih tujuh hari setelah penghentian kemoterapi untuk menaikkan jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit kembali.^{1,6}

Leukopenia menyebabkan gangguan pada sistem imun tubuh kita karena leukosit merupakan sel yang berperan penting dalam sistem imun. Leukosit yang berperan dalam pertahanan tubuh terhadap sel kanker adalah limfosit T sitotoksik, sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag, sedangkan sel PMN (Polimorfonuclear) neutrofil berperan dalam respon imun non spesifik sebagai pertahanan pertama terhadap infeksi bakteri. Sistem imun spesifik terdiri dari sistem imun humoral, terutama diperankan oleh limfosit B, dan sistem imun seluler, terutama diperankan oleh limfosit T.^{19,20} Sebanyak 9,5% pasien yang mendapat kemoterapi dirawat karena *febrile neutropenia* (FN), neutropenia yang disertai demam, dengan angka mortalitas sebesar 21,4%.¹⁸ Eritropenia, penurunan jumlah eritrosit,

biasanya disertai dengan penurunan kadar hemoglobin dalam darah (anemia). Anemia menyebabkan gejala cepat lelah pada pasien akibat kemampuan kapasitas pengangkutan oksigen dari darah berkurang.^{1,21} Hal ini dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Penatalaksanaan dari anemia akibat kemoterapi adalah dengan pemberian transfusi. *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) merekomendasikan pemberian *erythropoietin* (EPO) pada Hb 9-11g/dL sampai mencapai target 12-13g/dL untuk mengurangi kebutuhan transfusi, akan tetapi penggunaan EPO ini masih menjadi perdebatan sampai saat ini.^{1,22} Trombositopenia (trombosit $<100.000/\text{mm}^3$) dapat meningkatkan risiko komplikasi perdarahan. Penatalaksanaan trombositopenia akibat kemoterapi adalah dengan pemberian transfusi trombosit, akan tetapi transfusi meningkatkan risiko reaksi transfusi, alloimunisasi, penularan penyakit, dan peningkatan biaya. Pemberian *thrombopoietin* (TPO) dapat digunakan sebagai alternatif terapi.²³

American Society of Clinical Oncology (ASCO), EORTC dan *National Comprehensive Cancer Center Network* (NCCN) merekomendasikan pemberian profilaksis *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) *filgrastim* pada kemoterapi dengan risiko FN yang tinggi ($>20\%$).^{17,18,24,25}

Filgrastim merupakan obat standar yang dipakai dan dapat diberikan sebagai profilaksis, maupun sebagai terapi terhadap leukopenia, khususnya neutropenia, akan tetapi pemberian *filgrastim* dapat mempengaruhi jumlah eritrosit dan trombosit akibat adanya kompetisi jalur granulopoiesis dan eritropoiesis dalam sumsum tulang.²⁶

Meloxicam adalah COX-2 inhibitor yang mempunyai efek anti inflamasi, analgetik, dan antipiretik.^{27,28} Pemberian *meloxicam* 20 mg/kgBB perhari pada mencit sampai hari ke-7 terbukti dapat meningkatkan kadar G-CSF, GM-CSF, dan EPO serum pada hari ke-7 akibat adanya inhibisi pada COX-2.^{10-13,29} Peningkatan kadar G-CSF, GM-CSF, dan EPO tersebut diharapkan akan menstimulasi sistem hematopoiesis yang tersupresi akibat pemberian *cyclophosphamide* sebagai kemoterapi. Selain itu, apabila *cyclophosphamide* digunakan sebagai suatu immunosupresan, maka pemberian *meloxicam* diprediksi dapat mempengaruhi efek immunosupresi dari *cyclophosphamide* tersebut. *Meloxicam* digunakan dengan dosis 0,125mg/kgBB atau 7,5 mg per hari dan dapat ditingkatkan menjadi 0,25 mg/kgBB atau 15 mg per hari. Dosis *meloxicam* pada tikus adalah 0,2 mg / kgBB perhari dengan LD50 >200 mg/kgBB pada tikus jantan dan 98,4 mg/kgBB pada tikus betina.²⁸ Pada penelitian ini akan digunakan tikus jantan karena memiliki toleransi yang lebih baik terhadap *meloxicam* dan farmakokinetik *meloxicam* yang lebih mirip dengan manusia, dengan dosis menggunakan *maximum tolerated dose* (MTD) pada manusia yaitu 0,25mg/kgBB.

Penelitian tentang pengaruh *meloxicam* terhadap efek mielosupresi akibat penggunaan *cyclophosphamide* sebagai kemoterapi belum pernah dilakukan. Pada penelitian ini diteliti pengaruh pemberian *meloxicam* pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* terhadap jumlah eritrosit, leukosit total, limfosit, neutrofil, dan trombosit darah tepi. Perbedaan peningkatan jumlah eritrosit, leukosit total, limfosit, neutrofil, dan trombosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan

cyclophosphamide dan *filgrastim* sebagai obat standar juga diteliti. Diharapkan pemberian *meloxicam* dapat menurunkan kebutuhan pemberian transfusi, baik eritrosit maupun trombosit, dan penggunaan stimulator hematopoietik, khususnya *filgrastim*, sebagai solusi untuk mengatasi efek mielosupresi akibat kemoterapi dengan harga yang lebih terjangkau mengingat status ekonomi pasien yang berbeda-beda dan biaya yang dikeluarkan untuk kemoterapi juga sudah cukup mahal. Harga *filgrastim* sekitar Rp.900.000,- per hari, sedangkan harga *meloxicam* sekitar Rp.1.500,- per hari dan ditanggung JAMKESMAS.

1.2. Rumusan masalah

1.2.1. Masalah umum

Apakah pemberian *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah sel darah tepi pasca pemberian *cyclophosphamide*?

1.2.2. Masalah khusus

Dari uraian di atas, dapat kami simpulkan beberapa permasalahan yaitu :

1.2.2.1. Apakah pemberian *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah eritrosit dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* saja?

1.2.2.2. Apakah pemberian *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah leukosit total, neutrofil, dan limfosit dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* saja?

- 1.2.2.3. Apakah pemberian *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah trombosit dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* saja?
- 1.2.2.4. Apakah pemberian *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah eritrosit dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* dan *filgrastim*?
- 1.2.2.5. Apakah pemberian *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah leukosit total, neutrofil, dan limfosit dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* dan *filgrastim*?
- 1.2.2.6. Apakah pemberian *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah trombosit dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* dan *filgrastim*?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan bahwa pemberian *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah sel darah tepi pasca pemberian *cyclophosphamide*

1.3.2. Tujuan khusus

- 1.3.2.1. Membuktikan adanya peningkatan jumlah eritrosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* saja.

- 1.3.2.2. Membuktikan adanya peningkatan jumlah leukosit total, neutrofil, dan limfosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* saja.
- 1.3.2.3. Membuktikan adanya peningkatan jumlah trombosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* saja.
- 1.3.2.4. Membuktikan adanya peningkatan jumlah eritrosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* dan *filgrastim*
- 1.3.2.5. Membuktikan adanya peningkatan jumlah leukosit total, neutrofil, dan limfosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* dan *filgrastim*
- 1.3.2.6. Membuktikan adanya peningkatan jumlah trombosit pada tikus Wistar yang diberikan *cyclophosphamide* dan *meloxicam* dibandingkan dengan yang diberikan *cyclophosphamide* dan *filgrastim*

1.4. Manfaat penelitian

1. Memberi informasi ilmiah tentang efek *meloxicam* terhadap penurunan jumlah sel darah tepi akibat *cyclophosphamide*
2. Menambah data dan pengetahuan di bidang ilmu Bedah Onkologi.
3. Sebagai dasar/acuan penelitian lebih lanjut

1.5. Orisinalitas penelitian

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

NO	PENELITI	JURNAL	JUDUL	KESIMPULAN
1	Stanford SJ, Pepper JR, Mitchell JA	Arterioscler Thromb Vasc Biol, March 2000	Cyclooxygenase-2 Regulates Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, but not IL-8, production by human vascular cells. Role of cAMP.	COX-2 mensupresi GM-CSF via jalur cAMP-dependent. ¹²
2	Hofer M, et all	Physiol. Res. Vol 57, 2008	Meloxicam, an inhibitor of COX-2, increase the level of serum G-CSF and might be usable as an auxiliary means in G-CSF therapy	Meloxicam meningkatkan kadar G-CSF serum. ¹⁰
3	Hofer M, et all	Radiation Research. September 2006	Meloxicam, a COX 2 inhibitor, supports hematopoietic recovery in gamma irradiated mouse	Meloxicam dapat digunakan sebagai terapi pada kerusakan hematopoietik akibat radiasi. ¹¹
4	Hofer M, et all	Acta Vet. Brno. 2009	Meloxicam elevates serum concentration of erythropoietin and number of bone marrow erythroid progenitor cells in sublethally gamma-irradiated mice	Meloxicam meningkatkan kadar eritropoietin serum dan jumlah sel progenitor erythroid. ¹³
5	Lazzeri N, Belvisi MG, Patel HJ, et al.	Am J. Respir. Cell Mol. Biol 2001;24:44-	Effects of prostaglandin E2 and cAMP elevating drugs on GM-CSF release by cultured	COX-2 inhibitor menurunkan produksi Prostaglandin E2

Penelitian ini berbeda dengan penelitian – penelitian sebelumnya. Penelitian tentang pengaruh *meloxicam* terhadap jumlah sel darah tepi akibat *cyclophosphamide* belum pernah dilakukan.