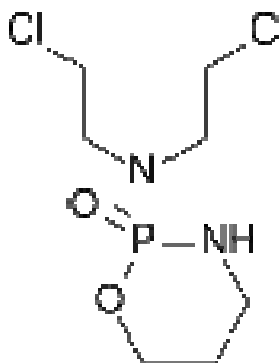


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Cyclophosphamide

*Cyclophosphamide* disebut juga *cytophosphane*, merupakan *alkylating agent* dari golongan *nitrogen mustard* dalam kelompok *oxazophorin*. *Alkylating antineoplastic agent* adalah *alkylating agent* yang dapat berikatan dengan kelompok alkil pada DNA. Zat ini menyebabkan kematian sel dan menghentikan pertumbuhan tumor dengan cara *cross-link* baik *interstrand* maupun *intrastrand* di basa *guanin* posisi N-7 pada DNA *double helix*, ikatan ini menyebabkan DNA akan terpisah atau pecah, sehingga sel gagal membelah dan mati.<sup>1</sup>



Gambar 1. Struktur kimia *cyclophosphamide* (*N,N-bis(2-chloroethyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine 2-oxide*). Dikutip dari Nguyen.<sup>2</sup>

Efek utama dari *cyclophosphamide* adalah pada metabolitnya yaitu *phosphoramidate mustard* dan produk toksik yang lain yaitu *acrolein*. *Acrolein*

dalam jumlah besar dapat mengiritasi buli dan menyebabkan terjadinya sistitis hemoragik. *Cyclophosphamide* di metabolisme di hepar. Metabolit ini terjadi hanya pada sel-sel yang mengandung sedikit *aldehyde dehidrogenase (ALDH)*.<sup>2</sup>

### **2.1.1. Penggunaan *cyclophosphamide***

Penggunaan *cyclophosphamide* yang utama adalah untuk penyakit keganasan. *Cyclophosphamide* merupakan salah satu agen kemoterapi spektrum luas yang aktif terhadap beberapa macam kanker.<sup>3</sup> Berdasarkan cara kerjanya, *cyclophosphamide* termasuk dalam siklus sel spesifik.<sup>1</sup>

Penggunaan *cyclophosphamide*, sebagai agen tunggal atau dikombinasi dengan agen kemoterapi lain :<sup>1</sup>

1. Karsinoma mammae, paru, ovarium, testis dan buli
2. Sarkoma jaringan lunak dan tulang
3. Limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin
4. Leukemia limfositik akut dan kronik
5. Neuroblastoma dan tumor Wilms
6. Neoplasma trofoblastik gestasional
7. Multipel mieloma

### **2.1.2. Dosis *cyclophosphamide***

Ketika digunakan sebagai obat kemoterapi kanker, dosis yang digunakan sebesar 40-50mg / kg BB intravena atau 1-5 mg/kgBB peroral per hari. Apabila diberikan sebagai terapi kombinasi, maka dosis tersebut dapat dikurangi. Pada

pengobatan sindroma nefrotik pada anak, dosis yang diberikan sebesar 2,5-3 mg/kgBB perhari selama 60-90 hari. Pemberian dalam dosis yang tinggi dapat menyebabkan pansitopenia dan sistitis.<sup>21</sup>

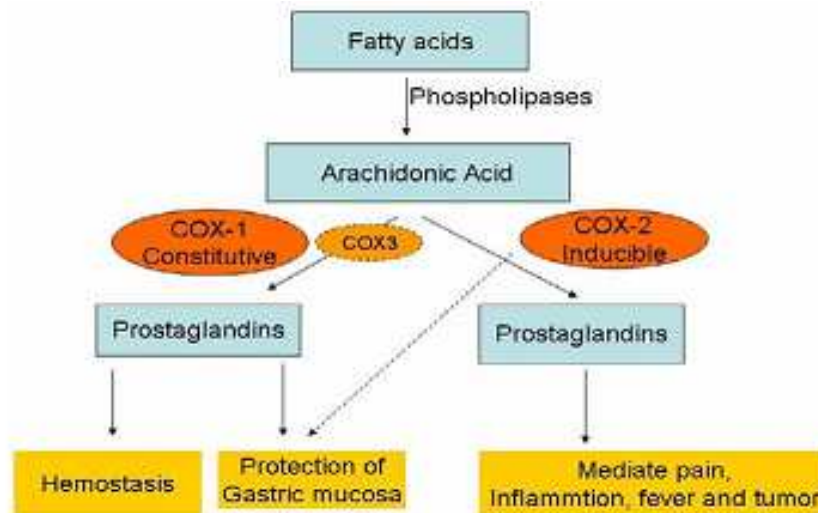
Dosis *cyclophosphamide* yang digunakan pada tikus untuk menimbulkan efek mielosupresi adalah 50-100 mg/kgBB perhari intravena atau intraperitoneal. Pada penelitian, pemberian dosis 50 mg/kgBB belum menghasilkan efek mielosupresi yang adekuat (penurunan ANC hanya mencapai  $2 \times 10^3$  sel/mm<sup>3</sup>), sedangkan pemberian dosis sebesar 100 mg/kgBB menyebabkan penurunan ANC hingga  $0,06 \times 10^3$  sel/mm<sup>3</sup>, akan tetapi lima dari enam tikus mati pada saat fase netropeni.<sup>30</sup>

Pemberian *cyclophosphamide* 75 mg/ kgBB sudah diteliti menghasilkan efek mielosupresi yang adekuat. Neutropeni terjadi mulai hari ke-4 dan mencapai titik nadir hari ke-7, setelah itu terjadi perbaikan. Jumlah trombosit juga mengalami penurunan, terjadi mulai hari ke-4 dan mencapai titik nadir pada hari ke-7.<sup>30</sup>

### **2.1.3. Pengaruh *cyclophosphamide* terhadap kadar COX**

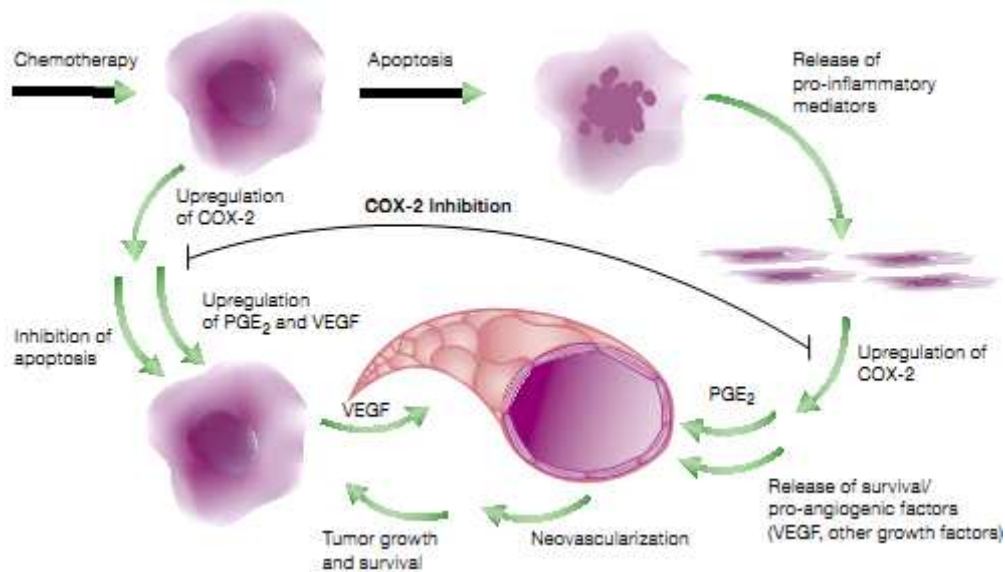
COX merupakan enzim yang berfungsi untuk mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin H<sub>2</sub>.<sup>3,7,8,27-29</sup> Terdapat dua isoenzim COX yang dikenal: COX-1 dan COX-2. Kedua enzim ini mempunyai mekanisme kerja yang sama. COX-1 merupakan enzim konstitutif yang bisa ditemukan dalam sel mamalia normal yang berfungsi untuk mempertahankan homeostasis prostaglandin,

sedangkan COX-2 tidak ditemukan pada sel normal, dan hanya muncul pada proses inflamasi.<sup>3,7,8,29</sup>



Gambar 2. Fungsi COX. COX mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Dikutip dari Li.<sup>31</sup>

Pemberian *cyclophosphamide* dapat meningkatkan kadar COX-2 dan PGE-2.<sup>8</sup> Pemberian *cyclophosphamide* menyebabkan kematian pada sel-sel yang membelah dengan cepat dan diikuti dengan pelepasan sitokin-sitokin yang berfungsi sebagai mediator seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1.<sup>3,7-9</sup> Mediator-mediator pro inflamasi ini akan merangsang peningkatan ekspresi COX, baik COX-1 maupun COX-2.<sup>3,7,8</sup>



Gambar 3. Pengaruh kemoterapi terhadap COX-2. Kemoterapi dapat meningkatkan ekspresi COX-2 melalui pelepasan mediator pro inflamasi. Dikutip dari Blanke CD.<sup>32</sup>

COX-2 juga bisa dapat diaktifkan secara langsung oleh beberapa jenis obat kemoterapi.<sup>7</sup> Kadar COX-2 meningkat hingga 3,33 kali lipat setelah pemberian kemoterapi, dan diikuti dengan peningkatan kadar PGE<sub>2</sub>.<sup>8</sup> Pada pemberian kemoterapi + *celecoxib*, suatu COX-2 inhibitor, kadar COX-2 setelah kemoterapi meningkat sebesar 2,74 kali lipat dibandingkan pada saat sebelum diberikan kemoterapi.<sup>8</sup>

Peningkatan COX-2 akan diikuti dengan peningkatan produksi prostaglandin H-2 dan prostaglandin E-2. Pada pemberian COX-2 inhibitor, kadar PGE-2 menurun sampai mendekati nilai normal. Hal ini membuktikan bahwa COX-2 inhibitor menghambat kerja dari enzim COX-2, bukan menghambat produksi COX-2.<sup>38</sup> Pemaparan terhadap terapi radiasi juga bisa mengakibatkan

pelepasan mediator-mediator pro inflamasi yang dapat merangsang ekspresi COX-2.<sup>7</sup>

#### **2.1.4. Efek samping *cyclophosphamide***

*Cyclophosphamide* bekerja pada sel yang aktif membelah, maka efek sampingnya juga terutama mengenai jaringan dengan proliferasi tinggi yaitu sistem hematopoetik dan gastrointestinal.<sup>1,5,6</sup>

Efek samping yang umum terjadi pada pemberian *cyclophosphamide* :<sup>1</sup>

1. Mielosupresi
2. Gangguan gastrointestinal : mual, muntah, diare, konstipasi
3. Ulserasi mukosa
4. Alopesia
5. Sistitis hemoragik dan non hemoragik

#### **2.1.5 Mielosupresi**

Sel-sel yang membelah cepat dalam sistem hematopoietik termasuk yang terkena dampak *cyclophosphamide* secara signifikan dan menyebabkan mielosupresi. Hal ini disebabkan kematian sel-sel progenitor pembentuk sel-sel darah. Mielosupresi ditandai dengan leukopeni, trombositopeni, atau anemia pada pemeriksaan darah tepi. Titik nadir mielosupresi biasanya terjadi 7-14 hari pasca kemoterapi. Supresi dapat terus berlanjut setelah obat dihentikan. Umumnya pemulihan terjadi 2 minggu setelah penghentian terapi.<sup>1,6</sup>

Leukopenia hebat (leukosit  $<2000/\text{mm}^3$ ) dan trombositopeni (trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$ ) merupakan indikasi untuk penghentian kemoterapi. Hal ini menyebabkan keterlambatan pemberian kemoterapi dan pengurangan dosis obat kemoterapi, sehingga dapat berpengaruh pada efek terapeutik dari kemoterapi tersebut.<sup>7,8</sup> Pengurangan dosis kemoterapi sebesar 20-30% pada limfoma non-Hodgkin berhubungan dengan penurunan respon tumor terhadap kemoterapi dan angka survival.<sup>18</sup>

Supresi hematopoetik juga dipengaruhi berbagai faktor antar lain gizi penderitanya, usia tua, pemberian radiasi, penyakit kronis seperti penyakit hepar kronis serta penyakit sistem hematopoetik.<sup>21</sup>

## **2.2. Jumlah leukosit**

Leukopenia adalah kondisi penurunan jumlah leukosit pada darah tepi dimana jumlah leukosit dalam darah kurang dari 4.000 per  $\mu\text{l}$ . Leukosit dalam darah tepi hanya bertahan sekitar 3-4 hari dan sumsum tulang terus memproduksi leukosit untuk mempertahankan jumlah leukosit. Jumlah normal dalam darah adalah 4.000 – 11.000 leukosit per  $\mu\text{l}$ . Efek sitotoksik kemoterapi menurunkan kemampuan sumsum tulang untuk memproduksi leukosit.<sup>18</sup>

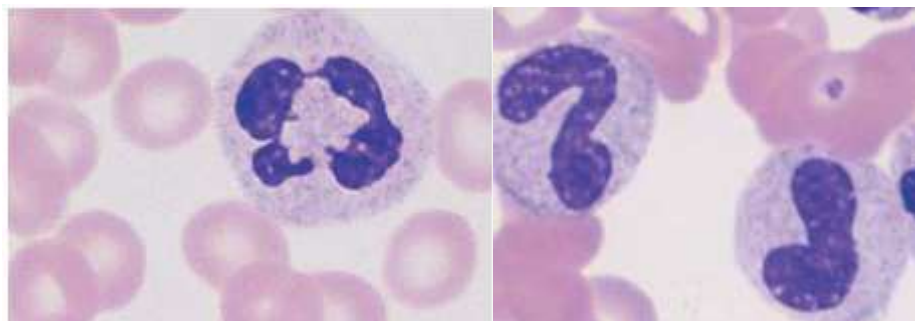
Leukosit merupakan sel yang berperan penting dalam sistem imun. Leukopenia tidak hanya meningkatkan risiko untuk terjadinya infeksi dan demam, yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien, tetapi juga dapat menyebabkan keterlambatan pemberian kemoterapi dan pengurangan dosis,

sehingga dapat berpengaruh terhadap efek terapeutik dan respon terhadap kemoterapi tersebut.<sup>17,18</sup>

Leukosit juga merupakan pertahanan tubuh terhadap sel kanker. Secara *in vitro*, leukosit disekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker disekelilingnya.<sup>19,20</sup> Banyaknya limfosit yang ditemukan diantara kelompok sel kanker secara histopatologi berhubungan dengan prognosis penderita kanker leher rahim.<sup>33</sup> Leukosit yang berperan dalam perondaan imun terhadap kanker adalah limfosit T sitotoksik (CTL), Sel NK (*Natural Killer*) dan makrofag.<sup>19</sup>

### **2.2.1. Jumlah neutrofil**

Neutrofil adalah granulosit neutrophil PMN yang merupakan 70% dari keseluruhan leukosit dalam sirkulasi dan berperan dalam sistem imun non spesifik. Saat inflamasi akut, neutrofil bermigrasi ke jaringan sebagai respon pertama terhadap invasi mikroba. Disebut neutropenia bila jumlah neutrofil turun dibawah 1500 sel/mm<sup>3</sup>. Jumlah neutrofil yang menurun sering disertai dengan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi.<sup>34</sup>



Gambar 4. Neutrofil segmen dan neutrofil batang. Dikutip dari Theml.<sup>35</sup>



Jumlah neutropenia terendah (titik nadir) biasanya pada hari ke-7 sampai ke-10 pasca kemoterapi.<sup>18</sup>

*Febrile neutropenia* (FN) adalah neutropenia ( $<500$  sel/mm<sup>3</sup>, atau  $<1000$  sel/mm<sup>3</sup> dengan prediksi penurunan hingga  $<500$  sel/mm<sup>3</sup>) disertai demam.<sup>17,18,24,26,30</sup> Penelitian di Amerika, pasien yang mendapat kemoterapi dan dirawat karena FN mempunyai angka mortalitas sebesar 9,5%.<sup>18</sup> Insidensi FN tergantung dari regimen kemoterapi, populasi pasien dan tipe kanker. Adanya FN merupakan risiko untuk terjadinya infeksi yang mengancam nyawa dan harus ditangani secara serius. Penanganan FN antara lain dengan pemberian antibiotik spektrum luas dan pemberian G-CSF.<sup>17,18,24,30</sup>

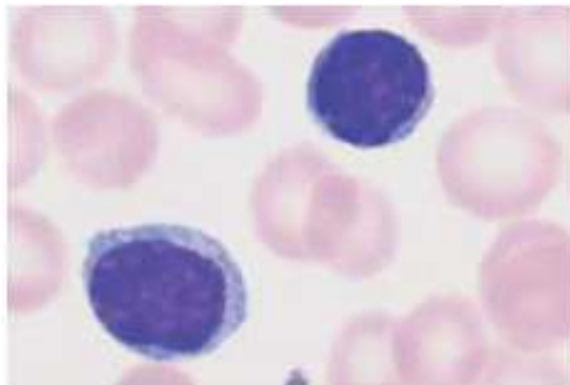
Faktor risiko terjadinya FN :<sup>24</sup>

1. Umur  $>65$  tahun
2. Stadium lanjut
3. Riwayat episode FN sebelumnya
4. Tidak diberikan G-CSF
5. Tidak diberikan antibiotik profilaksis

Regimen kemoterapi dengan risiko FN  $>20\%$ , atau  $>10\%$  dengan faktor risiko, ASCO, EORTC, dan NCCN merekomendasikan pemberian G-CSF profilaksis.<sup>17,18,24,25,30</sup> G-CSF yang disetujui di Eropa adalah *pegfilgrastim*, *filgrastim*, *lenograstim*, dan *sargramostin*.<sup>18,37</sup> NCCN merekomendasikan *filgrastim* dan sebagai G-CSF pilihan pertama.<sup>24</sup>

### 2.2.2. Jumlah limfosit

Limfosit merupakan sel yang berperan dalam sistem imun spesifik. Jumlah normal sel limfosit dalam darah tepi orang dewasa adalah  $1,2-3,2 \times 10^3$  sel/mm<sup>3</sup>. Dalam keadaan normal, jumlah limfosit mencapai 15-40% dari sel leukosit dalam aliran darah. Sistem imun spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing. Sistem imun spesifik terdiri dari imun spesifik humoral dan sistem imun spesifik seluler. Sistem imun spesifik humoral terutama diperankan oleh sel B atau Limfosit B, sedangkan sistem imun spesifik seluler diperankan oleh sel T.<sup>19,20</sup>



Gambar 5. Limfosit normal. Dikutip dari Theml<sup>35</sup>

Bila sel B dirangsang oleh benda asing, sel tersebut akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi sel plasma yang membentuk antibodi. Fungsi utama antibodi ini ialah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya.<sup>19,20</sup>

Limfosit T atau sel T berperan pada sistem imun spesifik seluler. Sel T terdiri dari beberapa sel subset dengan fungsi yang berlainan, yaitu Th1, Th2, T

*delayed type hypersensitivity, cytotoxic T lymphocyte (CTL)* atau *T cytotoxic* dan Ts (supresor) atau Th3. Th1 dan Tdth berperan dalam reaksi hipersensitivitas lambat. Th2 merangsang sel B untuk meningkatkan produksi antibodi. CTL berfungsi membunuh sel yang terinfeksi. Ts berfungsi menekan aktivitas sel efektor T yang lain dan sel B.<sup>19,20</sup>

Fungsi utama sistem imun spesifik seluler adalah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit dan keganasan. Yang berperan pada imunitas seluler adalah sel CD4 + yang mengaktifkan sel Th1 yang selanjutnya mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dan sel CD8+ yang membunuh sel terinfeksi.<sup>19,20</sup>

Sebaran limfosit disekitar sel-sel kanker secara histologik mempunyai prognostik yang baik karena kecepatan pertumbuhan sel-sel kanker akan menurun. Secara *in vitro*, beberapa sel imun di sekitar sel kanker terbukti dapat membunuh sel kanker disekelilingnya. Hubungan antara banyaknya limfosit yang ditemukan di antara sel kanker secara histologi dengan prognosis penderita telah ditunjukkan pada penderita kanker leher rahim.<sup>33</sup>

Sel imun yang berperan dalam perondaan terhadap sel kanker adalah limfosit T sitotoksik (CTL), sel NK dan makrofag. Setelah mengenal sel kanker sebagai benda asing, ketiga sel imun tersebut akan menghancurkan sel kanker.<sup>19</sup>

### **2.3. Jumlah eritrosit**

Eritrosit adalah sel darah merah yang mengandung hemoglobin yang berfungsi untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan membawa

karbondioksida dari jaringan ke paru-paru. Rata-rata umur sel darah merah adalah 120 hari. Jumlah normal eritrosit dalam darah adalah 4,5-6,5 juta/mm<sup>3</sup> pada pria dan 3,9-5,6 juta/mm<sup>3</sup>.<sup>35</sup>

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.<sup>1,21</sup>

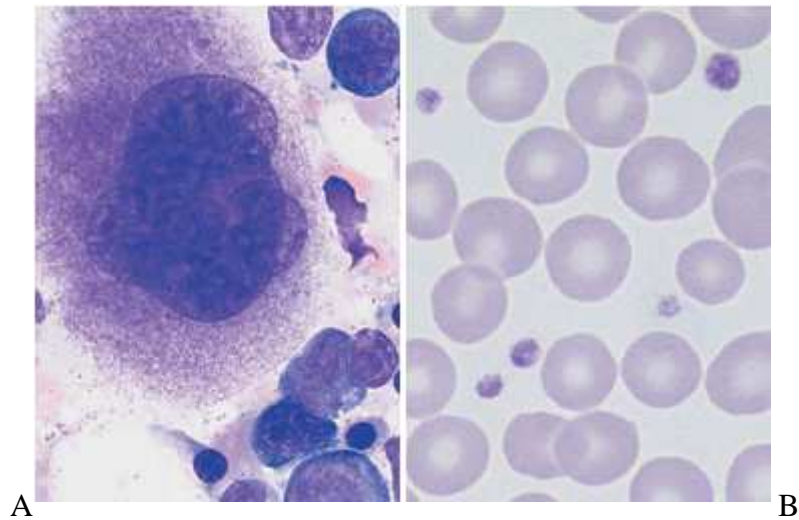
EORTC merekomendasikan pemberian EPO pada Hb 9-11g/dL sampai mencapai target 12-13g/Dl untuk menurunkan kebutuhan akan transfusi. Akan tetapi pemberian EPO ini masih menjadi perdebatan sampai saat ini.<sup>22</sup> Dalam beberapa penelitian terakhir, terdapat perbedaan tentang efek EPO terhadap survival dan mortalitas. Penggunaan EPO dapat meningkatkan mortalitas bila digunakan tidak sesuai indikasi.<sup>22</sup>

Penelitian pada 939 penderita kanker payudara, penggunaan EPO dapat meningkatkan mortalitas. Peningkatan risiko terjadinya efek samping thrombovaskuler, seperti thromboemboli, merupakan penyebab yang paling mungkin mengakibatkan meningkatnya mortalitas. Penelitian lain, meta analisis dari 3788 pasien, menunjukkan tidak adanya perbedaan angka mortalitas yang signifikan pada pemberian EPO.<sup>22</sup>

#### **2.4. Jumlah trombosit**

Sel trombosit berasal dari fragmentasi sitoplasma megakariosit sumsum tulang. Jumlah trombosit normal adalah sekitar 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>.

Trombositopenia (trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$ ) dapat meningkatkan risiko komplikasi perdarahan. Penatalaksanaan utama trombositopenia akibat kemoterapi adalah dengan pemberian transfusi trombosit. Akan tetapi transfusi meningkatkan risiko reaksi transfusi, alloimunitisasi, penularan penyakit, dan peningkatan biaya. Alternatif terapi trombositopenia adalah dengan pemberian TPO.<sup>23</sup>



Gambar 6. Megakariosit dan trombosit. A. Gambaran megakariosit pada preparat sumsum tulang. B. Trombosit diantara eritrosit normal. Dikutip dari Theml<sup>35</sup>

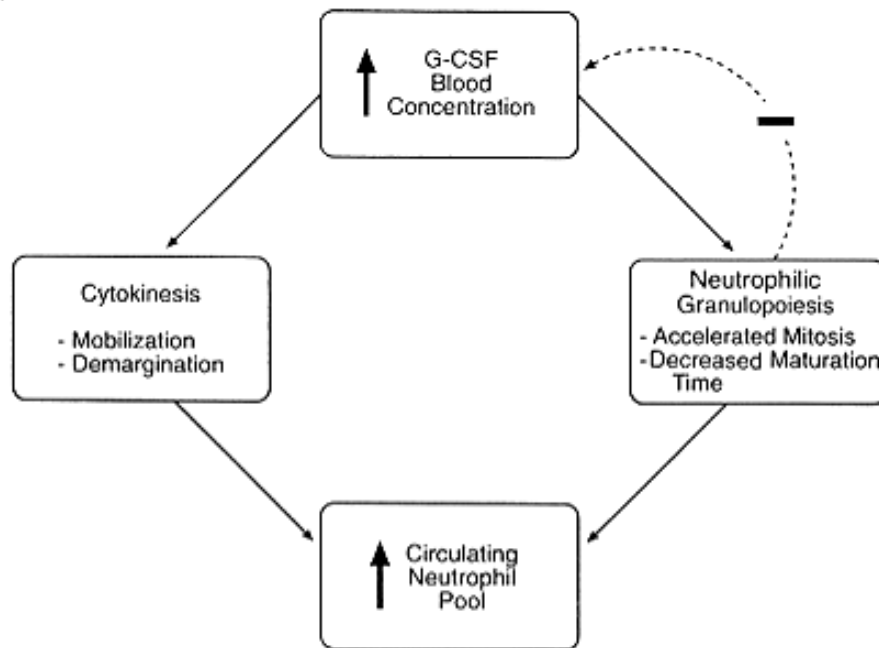
TPO meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. TPO merupakan regulator utama perkembangan megakariosit dan trombosit. Terdapat 2 bentuk rekombinan TPO : *recombinant human thrombopoietin* (rhTPO) dan *pegylated recombinant human megakaryocyte growth factor and development factor* (PEG-rHuMGDF). Keduanya terbukti efektif menstimulasi pertumbuhan

megakariosit dan produksi trombosit. Jumlah trombosit meningkat mulai hari ke-6 setelah dimulainya terapi dan tetap tinggi selama 7-10 hari.<sup>23</sup>

Pemberian kemoterapi kombinasi, seperti MAID (*mesna, adriamicin, ifosfamide dan dacarbazine*) dan ICE (*ifosfamide, carboplatin dan etoposide*), yang digunakan dalam terapi limfoma, sarkoma, kanker payudara, dan ovarium sering mengakibatkan trombositopenia sehingga memerlukan penurunan dosis kemoterapi, transfusi trombosit, atau keduanya untuk mencegah komplikasi perdarahan.<sup>23</sup> Penelitian pada Wistar menunjukkan bahwa pemberian *cyclophosphamide* 75mg/kg BB mengakibatkan penurunan jumlah trombosit dan mencapai titik nadir pada hari ke-7.<sup>30</sup>

## **2.5. Filgrastim**

*Filgrastim* merupakan stimulator hematopoetik yang sudah direkomendasikan penggunaannya oleh ASCO, EORTC, dan NCCN.<sup>17,18,24,25</sup> *Filgrastim* dapat diberikan sebagai profilaksis maupun terapeutik, Pemberian *filgrastim* pada kanker payudara yang diberikan kemoterapi *docetaxel* menunjukkan penurunan insiden FN dari 17% menjadi 1%.<sup>27,38</sup>



Gambar 7. Mekanisme *filgrastim* meningkatkan jumlah neutrofil. Dikutip dari Lyman GH.<sup>39</sup>

Pemberian *filgrastim* dapat mempengaruhi jumlah trombosit. *Filgrastim* dapat menurunkan jumlah trombosit, memperpanjang durasi trombositopenia, dan menghambat kerja TPO. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pemberian *filgrastim* dapat menghambat kerja TPO dalam meningkatkan jumlah trombosit sehingga memperpanjang durasi trombositopenia. Pemberian *filgrastim* dapat memicu terjadinya trombositopenia pada penelitian pada neonatus dengan neutropenia. Akan tetapi pada penelitian lain, pemberian *filgrastim* tidak berpengaruh secara signifikan terhadap jumlah trombosit.<sup>26</sup>

Pemberian *filgrastim* dapat mempengaruhi proses eritropoiesis. Pemberian *filgrastim* pada mencit menunjukkan penurunan produksi eritrosit pada sumsum tulang pada hari ke 4-5. Akan tetapi hal ini diimbangi dengan peningkatan produksi eritrosit di lien. Pada mencit yang dilakukan splenektomi, hal ini dapat

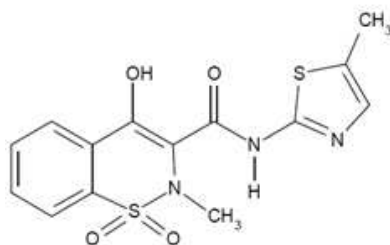
menyebabkan anemia. Bungart et al menunjukkan adanya efek inhibisi bila *filgrastim* diberikan bersamaan dengan EPO. Mekanismenya belum diketahui dengan jelas, diduga akibat kompetisi dari jalur granulopoiesis dan eritropoiesis pada proses hematopoiesis di sumsum tulang.<sup>26</sup>

Filgrastim diberikan setiap hari dimulai 24-72 jam pasca kemoterapi dengan dosis 5 µg / kgBB subkutan per hari selama 7-14 hari atau sampai angka ANC 2000-3000 sel/mm<sup>3</sup>.<sup>18,24</sup> Dosis tersebut kita konversikan ke dosis tikus 200g (konstanta 0,018) menjadi 31,5 µg / kgBB.

## 2.6. Meloxicam

Meloxicam adalah *non steroid anti inflammation drugs* (NSAID) yang mempunyai efek anti inflamasi, analgetik, dan antipiretik. Meloxicam merupakan derivat dari oxicam dan masuk dalam NSAID golongan asam enolat.<sup>27,28</sup>

Meloxicam mempunyai nama kimia *4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide*, dengan berat molekul 351,4.<sup>27</sup>



Gambar 8. Struktur kimia *meloxicam*. Dikutip dari EMEA<sup>28</sup>



### 2.6.1. Farmakologi *meloxicam*

Mekanisme kerja *meloxicam* adalah dengan menghambat secara selektif enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2).<sup>27,28</sup> Oleh karena itu efek samping gastrointestinal (ulcus peptikum) yang terkait inhibisi COX-2 jauh lebih kecil dibandingkan dengan inhibisi pada COX-1.<sup>29</sup>

Bioavailabilitas dari *meloxicam* per oral sebesar 89%, Konsentrasi maksimal dalam plasma terjadi dalam 4-5 jam. Terjadi kenaikan konsentrasi kedua pada 12-14 jam akibat adanya siklus enterohepatik. *Meloxicam* mempunyai waktu paruh 20-24 jam. Dalam plasma, *meloxicam* terikat pada protein plasma (khususnya albumin). Metabolisme terjadi di hepar, dan diekskresi melalui ginjal dan hepar.<sup>27,28</sup>

*Meloxicam* digunakan pada *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* dengan dosis 0,125 mg/kgBB atau 7,5 mg per hari dan dapat ditingkatkan menjadi 0,25 mg/kgBB atau 15 mg per hari. Kontraindikasi *meloxicam* yaitu pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap *meloxicam* atau obat NSAID lainnya, dan pada penderita dengan penyakit ginjal berat.<sup>28</sup>

Efek samping *meloxicam* jarang terjadi, diantaranya gangguan pencernaan, edema, nyeri kepala, anemia, insomnia, batuk, pruritus, *rash*, dan gangguan miksi. *COX-2 inhibitor* meningkatkan risiko atherothrombosis, infark miokard bahkan dengan penggunaan jangka pendek, seperti pada NSAID tradisional lainnya.<sup>28</sup>

Dosis *meloxicam* pada tikus adalah 0,2-10 mg / kgBB perhari dengan LD50 >200 mg/kgBB pada tikus jantan dan 98,4 mg/kgBB pada tikus betina. Terdapat perbedaan farmakokinetik antara tikus jantan dan betina. Pada tikus

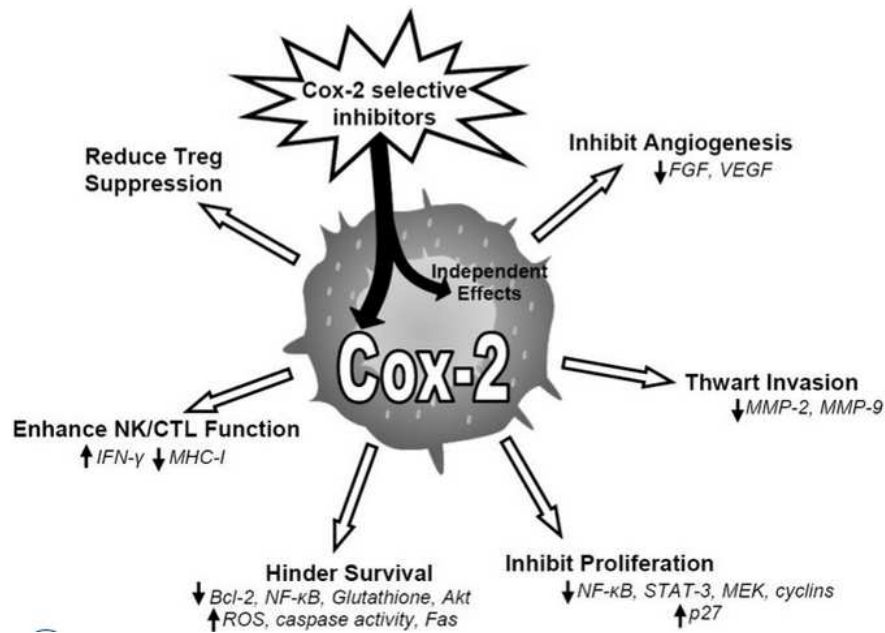
betina konsentrasi serum 2-4 kali lipat tikus jantan dengan waktu paruh yang lebih panjang (38-58 jam dibandingkan 13-36 jam).<sup>28</sup>

Penelitian ini menggunakan tikus jantan dengan dosis menggunakan *maximum tolerated dose* (MTD) pada manusia yaitu 15 mg/kgBB sebagai acuan. Dosis tersebut kita konversikan ke tikus 200g (konstanta 0,018) menjadi 0,27 mg atau 1,35mg / kgBB.

### **2.6.2. Pengaruh COX-2 pada sel tumor**

Penelitian terbaru menemukan bahwa COX-2 memiliki peran sentral dalam karsinogenesis. COX-2 terdapat dalam jumlah yang tinggi pada berbagai macam sel kanker termasuk kanker payudara, prostat, colon, paru dan keganasan hematologi. Peningkatan COX-2 berhubungan dengan respon terapi yang buruk dan penurunan angka survival.<sup>29</sup>

Penelitian pada tikus, defisiensi COX-2 menyebabkan resistensi tikus terhadap beberapa jenis kanker. Sebaliknya peningkatan ekspresi COX-2 menyebabkan terjadi karsinogenesis secara spontan. Hal ini menunjukkan bahwa COX-2 berperan sebagai onkogen dan mempunyai peranan penting dalam patogenesis kanker.<sup>29</sup>



Gambar 9. Pengaruh pemberian COX-2 inhibitor pada sel tumor. Dikutip dari Bernard.<sup>29</sup>

Eksresi COX-2 memicu terjadinya keganasan, meningkatkan angiogenesis dan metastasis, mempengaruhi fungsi sel T Reg, mempengaruhi aktivitas sel-sel dengan fungsi sitotoksik (sel NK dan CTL), dan meningkatkan proliferasi sel ganas. Penelitian COX-2 inhibitor selektif *in vitro* menunjukkan bahwa proliferasi dan kelangsungan hidup sel ganas pada keganasan hematologi tergantung pada aktivitas COX-2.<sup>29</sup>

### 2.6.3. Pengaruh *meloxicam* pada hematopoiesis

Penelitian menunjukkan bahwa pemberian *meloxicam* intraperitoneal pada mencit yang diradiasi dapat memacu hematopoiesis dengan cara meningkatkan kadar G-CSF, GM-CSF dan EPO serum.<sup>10-13</sup>

Pemberian *meloxicam* pada hari ke-3 sampai hari ke-7 pasca radiasi dapat meningkatkan kadar EPO dua kali lipat dibandingkan kontrol pada mencit yang diberikan radiasi sublethal,. Pemeriksaan sumsum tulang pada hari ke-7 dan hari ke-14, *meloxicam* juga meningkatkan jumlah sel progenitor erythroid sampai dua kali lipat dibandingkan yang tidak diberikan *meloxicam*.<sup>19</sup> Mekanisme peningkatan EPO tersebut masih belum dapat dijelaskan, diduga akibat supresi produksi prostaglandin yang merupakan inhibitor produksi EPO.<sup>13</sup>

Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian *meloxicam* pada hari ketiga pasca radiasi subletal juga meningkatkan produksi G-CSF. Dibandingkan dengan kontrol, serum G-CSF meningkat 3 kali lipat dibandingkan kontrol, 3 jam pasca pemberian *meloxicam*.<sup>10</sup> Pada pemeriksaan sumsum tulang femur hari ke-7, jumlah sel progenitor granulosit-makrofag meningkat lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan kontrol, dan menunjukkan hasil yang tidak berbeda dengan pemberian *filgrastim*.<sup>10</sup>

COX-2 inhibitor bekerja menurunkan produksi prostaglandin-E2 (PGE2) yang merupakan inhibitor (“*braking mechanism*”) dari produksi G-CSF dan GM-CSF.<sup>10-16</sup> Pada penelitian *in vitro*, sel otot polos vaskuler, sel fibroblas dan sel stroma sumsum tulang pada keadaan inflamasi memproduksi PGE2 dan GM-CSF. Pemberian PGE2 pada sel otot polos vaskuler, sel fibroblas dan sel stromal sumsum tulang tersebut menurunkan produksi GM-CSF.<sup>12</sup> Demikian juga pemberian NSAID, termasuk *meloxicam*, menurunkan produksi PGE2 dan meningkatkan produksi GM-CSF.<sup>12</sup>

Penelitian *in vitro* lain pada sel otot polos pada saluran nafas manusia menunjukkan bahwa pemberian COX *inhibitor* menurunkan produksi PGE2 bersamaan dengan meningkatnya produksi GM-CSF. Pada keadaan inflamasi, sel tersebut memproduksi PGE2 dan GM-CSF dalam jumlah yang signifikan. Produksi PGE2 tersebut berfungsi sebagai *braking mechanism* untuk membatasi produksi GM-CSF. Pemberian *indomethacin* dan COX-1/COX-2 *inhibitor* lainnya menurunkan konsentrasi PGE2 dan bersamaan dengan meningkatnya produksi GM-CSF. Pemberian PGE2 eksogen tidak berefek pada produksi GM-CSF, kecuali aktivitas COX telah dihambat terlebih dahulu oleh *indomethacin*.<sup>16</sup>