

**PENGARUH MELOXICAM TERHADAP JUMLAH  
SEL DARAH TEPI TIKUS WISTAR YANG  
DIBERIKAN CYCLOPHOSPHAMIDE**

*THE EFFECT OF MELOXICAM TO PERIPHERAL BLOOD COUNT  
IN WISTAR INDUCED BY CYCLOPHOSPHAMIDE*

**TESIS**

**Diajukan kepada Pengelola Program Magister Spesialis PPDS I Program Magister  
Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro untuk memenuhi syarat guna memperoleh  
Derajat Sarjana S2 Magister**



**Dika Patria I**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2012**

**PENGARUH MELOXICAM TERHADAP JUMLAH  
SEL DARAH TEPI TIKUS WISTAR YANG  
DIBERIKAN CYCLOPHOSPHAMIDE**

Diajukan oleh :

dr. Dika Patria I

Menyetujui :

Komisi Pembimbing

Pembimbing Pertama

Pembimbing Kedua

Prof. dr.Lisyani B Suromo, Sp.PK (K)

NIP. 194405181971082001

dr. H. Darwito, SH, Sp.B(K)Onk

NIP. 196002031988031003

Mengetahui :

Ketua

Program Studi magister Ilmu Biomedik

Universitas Diponegoro

Ketua

Program Studi PPDS I Ilmu Bedah

Universitas Diponegoro

Dr.dr.Winarto, SpMK, SpM,DMM

NIP.194906171978021001

dr.Sahal Fatah, SpB, SpBTKV(K)

NIP. 195710281985101001

**LEMBAR MONITORING  
PERBAIKAN TESIS**

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui **Perbaikan Tesis** yang diajukan pada tanggal 30 Agustus 2012 atas:

Nama mahasiswa : dr. Dika Patria I

Judul penelitian : PENGARUH MELOXICAM TERHADAP SEL  
DARAH TEPI TIKUS WISTAR YANG DIBERIKAN  
CYCLOPHOSPHAMIDE

No.	NAMA	Narasumber	Tanda tangan	Tanggal
1.	Prof. dr.Lisyani B Suromo, Sp.PK (K)	Pembimbing I		
3.	dr. H. Darwito, SH, Sp.B(K)Onk	Pembimbing II		
3.	dr. Noor Wijayahadi, M.Kes,Ph.D	Narasumber		
4.	Dr. drg. Henry Setyawan S, M.Sc	Narasumber		
5.	Dr. dr. Andrew Johan, M.Si	Narasumber		
6.	Dr. dr. Winarto, Sp.MK, Sp.M(K)	Narasumber		
7	dr. Neni Susilaningsih, M.Si	Narasumber		

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN SEMINAR HASIL.....	iii
DAFTAR ISI .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	x
PERNYATAAN TENTANG CONFLICT OF INTEREST.....	xi
RIWAYAT HIDUP SINGKAT.....	xii
KATA PENGANTAR.....	xiii
ABSTRAK.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Rumusan masalah .....	5
1.3. Tujuan penelitian .....	6
1.4. Manfaat penelitian .....	7
1.5. Orisinalitas .....	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1. Cyclophosphamide.....	10
2.1.1. Penggunaan cyclophosphamide.....	11

2.1.2. Dosis cyclophosphamide.....	11
2.1.3. Pengaruh cyclophosphamide terhadap COX.....	12
2.1.4. Efek samping cyclophosphamide.....	15
2.1.5. Mielosupresi.....	15
2.2. Jumlah leukosit.....	16
2.2.1. Jumlah neutrofil.....	17
2.2.2. Jumlah limfosit.....	19
2.3. Jumlah eritrosit.....	20
2.4. Jumlah trombosit.....	21
2.5. Filgrastim.....	23
2.6. Meloxicam.....	25
2.6.1. Farmakologi.....	26
2.6.2. Pengaruh COX-2 pada sel tumor.....	27
2.6.3. Pengaruh meloxicam pada hematopoiesis.....	28
<b>BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS .....</b>	<b>31</b>
3.1. Kerangka Teori.....	31
3.2. Kerangka Konsep .....	32
3.3. Hipotesis .....	32
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
4.1. Disain penelitian.....	34
4.2. Populasi dan sampel penelitian.....	36
4.3. Waktu dan lokasi penelitian.....	37
4.4. Variabel penelitian.....	37

4.5. Definisi operasional.....	37
4.6. Bahan dan alat penelitian.....	39
4.7. Alur kerja.....	40
4.8. Pelaksanaan penelitian.....	41
4.9. Analisis data .....	41
4.10. Persyaratan etik .....	42
BAB 5. HASIL PENELITIAN....	43
BAB 6. PEMBAHASAN.....	51
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	54
DAFTAR PUSTAKA .....	56
LAMPIRAN.....	61

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia <i>cyclophosphamide</i> .....	10
Gambar 2. Fungsi COX.....	13
Gambar 3. Pengaruh kemoterapi terhadap COX.....	14
Gambar 4. Neutrofil segmen dan neurofil batang.....	17
Gambar 5. Limfosit normal.....	19
Gambar 6. Megakariosit dan trombosit.....	22
Gambar 7. Mekanisme <i>filgrastim</i> meningkatkan jumlah neutrofil.....	24
Gambar 8. Struktur kimia <i>meloxicam</i> .....	25
Gambar 9. Pengaruh pemberian COX-2 <i>inhibitor</i> pada sel tumor.....	28
Gambar 10. Kerangka teori.....	31
Gambar 11. Kerangka konsep.....	32
Gambar 12. Skema disain penelitian.....	35
Gambar 13. Alur kerja.....	40
Gambar 14. Rata-rata jumlah eritrosit H.4.....	46
Gambar 15. Rata-rata jumlah eritrosit H.7.....	46
Gambar 16. Rata-rata jumlah leukosit H.4.....	47
Gambar 17. Rata-rata jumlah leukosit H.7.....	47
Gambar 18. Rata-rata jumlah neutrofil H.4.....	48
Gambar 19. Rata-rata jumlah neutrofil H.7.....	48
Gambar 20. Rata-rata jumlah limfosit H.4.....	49
Gambar 21. Rata-rata jumlah limfosit H.7.....	49
Gambar 22. Rata-rata jumlah trombosit H.4.....	50
Gambar 23. Rata-rata jumlah trombosit H.7.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian.....	8
Tabel 2. Pembagian kelompok penelitian.....	34
Tabel 3. Hasil eksplorasi data.....	45



## DAFTAR SINGKATAN

ANC	Absolute Neutrophil Count
ASCO	American Society of Clinical Oncology
COX	Cyclooxygenase
CTL	Cytotoxic T-Lymphocyte
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPO	Erythropoietin
FN	Febrile Neutropenia
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
MTD	Maximum Tolerated Dose
NCCN	National Comprehensive Cancer Center Network
NK	Natural killer
NSAID	Non Steroid Anti Inflammation Drug
PG	Prostaglandin
PMN	Poli Morfo Nuklear
TPO	Thrombopoietin

## **PERNYATAAN ORISINALITAS**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah orisinal hasil pemikiran saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga penelitian lain. Pengetahuan yang diperoleh baik dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumber pustaka dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Agustus 2012

Penulis

dr. Dika Patria I

## **PERNYATAAN TENTANG *CONFLICT OF INTEREST***

Peneliti menyatakan bahwa penelitian pendanaan penelitian ini murni dari peneliti dan tidak ada pendanaan dari sponsor atau pihak manapun juga, baik dari pihak yang berkepentingan maupun tidak berkepentingan.

Apabila dalam penelitian ini terdapat nama atau komponen produk yang sama dengan suatu merek dari suatu perusahaan tertentu atau pihak ketiga, peneliti menyatakan bahwa tidak ada hubungan atau suatu kondisi tertentu ataupun keadaan yang dapat berpotensi menimbulkan *conflict of interest* dengan pihak tersebut.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenar-benarnya dan sesuai pengetahuan terbaik yang dimiliki peneliti.

Semarang, Agustus 2012

Peneliti,

dr. Dika Patria I

## **RIWAYAT HIDUP SINGKAT**

### **A. Identitas**

Nama : dr. Dika Patria Indriatmoko  
Tempat / tanggal lahir : Semarang, 13 September 1983  
Agama : Islam

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SDN Sendangmulyo 3 Semarang : Lulus tahun 1994
2. SMPN 3 Semarang : Lulus tahun 1997
3. SMAN 3 Semarang : Lulus tahun 2000
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 2006
5. PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Pengaruh Meloxicam Terhadap Sel Darah Tepi Tikus Wistar Yang Diberikan Cyclophosphamide”

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada dr. H. Darwito, SH, Sp.B(K)Onk dan Prof.dr. Lisyani B Suromo, Sp.PK(K) sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, waktu, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Sudharto P. Hadi, MES, PhD, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Dr. dr. Anies, MKes, PKK, Ketua Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. dr. Endang Ambarwati, SpRM(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
4. DR.dr.Winarto, SpM(K), SpMK, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
5. Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang.

6. dr. Djoko Handoyo, SpB, SpBONk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV(K), Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Tim penguji dan dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
9. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan pengetahuan dan bimbingan selama studi
10. Staf Laboratorium Biologi FMIPA Unnes yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini
11. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
12. Istriku tercinta, dr. Wisnu Sadasih, Sp.M, atas perhatian dan supportnya dalam menyusun tesis ini, dan untuk anakku tersayang, Krishna Aindrea Widitra, inspirasiku semangat hidupku.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati.

Semarang, Agustus 2012

Penulis

## ABSTRAK

**Latar belakang :** *Cyclophosphamide* dapat mensupresi jumlah sel darah tepi akibat kematian sel-sel hematopoietik disertai hambatan terhadap stimulator hematopoietik. Penelitian ini bertujuan menilai pengaruh *meloxicam* terhadap jumlah eritrosit, leukosit, neutrofil, limfosit, dan trombosit dari darah tepi.

**Metoda :** Desain *post test only* pada 18 ekor Wistar dibagi menjadi 3 kelompok : kontrol 1 (K1) diberi *cyclophosphamide*, kontrol 2 (K2) diberi *cyclophosphamide* dan *filgrastim*, perlakuan (P) diberi *cyclophosphamide* dan *meloxicam*. Perlakuan selama 7 hari, dilakukan pengukuran dengan *hematology analyzer* pada hari ke-4 dan ke-7, kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan uji *One Way Anova* dan uji *Post Hoc Bonferroni*.

**Hasil :** Terdapat peningkatan pada hari ke-4 dalam jumlah leukosit total, neutrofil, dan limfosit ( $833\pm 186/\text{mm}^3$ ,  $358\pm 76/\text{mm}^3$ ,  $454\pm 122/\text{mm}^3$ ) dibandingkan yang diberikan *cyclophosphamide* saja ( $533\pm 103/\text{mm}^3$ ,  $213\pm 43/\text{mm}^3$ ,  $310\pm 66/\text{mm}^3$ ) dengan  $p<0,05$ , tetapi masih lebih rendah bila dibandingkan dengan pemberian *filgrastim* ( $1383\pm 117/\text{mm}^3$ ,  $744\pm 94/\text{mm}^3$ ,  $598\pm 46/\text{mm}^3$ ) dengan  $p<0,05$ . Pada hari ke-7 terdapat peningkatan jumlah leukosit total dan neutrofil dibandingkan yang diberikan *cyclophosphamide* saja ( $p<0,05$ ), tetapi masih lebih rendah bila dibandingkan dengan pemberian *filgrastim* ( $p<0,05$ ), sedangkan limfosit menurun. ( $p<0,05$ ). Tidak terdapat peningkatan pada hari ke-4 dan ke-7 dalam jumlah eritrosit ( $p=0,153$ ,  $p=0,255$ ) dan trombosit ( $p=0,837$ ,  $p=0,633$ ).

**Simpulan :** Pemberian *meloxicam* dapat meningkatkan jumlah leukosit dan neutrofil pasca pemberian *cyclophosphamide*, akan tetapi masih lebih rendah bila dibandingkan pemberian *filgrastim*.

**Kata kunci :** *Meloxicam*, *cyclophosphamide*, *filgrastim*, eritrosit, leukosit, neutrofil, limfosit, trombosit

## ABSTRACT

**Background :** Cyclophosphamide suppressed the peripheral blood cell caused by the death of hematopoietic cells and suppression of hematopoietic stimulators. This study purposed to assess the effect of meloxicam on the number of erythrocytes, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and platelets from peripheral blood.

**Method:** Designed on a post test only study, 18 Wistar divided into 3 groups: control 1 (K1) were given cyclophosphamide, control 2 (K2) were given cyclophosphamide and filgrastim, treatment (P) given cyclophosphamide and meloxicam. Treatment for 7 days, measurements were taken on days 4 and 7 using hematology analyzer, statistical analysis was then performed using One Way ANOVA test and Post Hoc Bonferroni test.

**Results:** There was an increase on day 4 in the total number of leukocytes, neutrophils, and lymphocytes ( $833 \pm 186/\text{mm}^3$ ,  $358 \pm 76/\text{mm}^3$ ,  $454 \pm 122/\text{mm}^3$ ) than those given cyclophosphamide alone ( $533 \pm 103/\text{mm}^3$ ,  $213 \pm 43/\text{mm}^3$ ,  $310 \pm 66/\text{mm}^3$ ) with  $p < 0.05$ , but was still lower when compared to administration of filgrastim ( $1383 \pm 117/\text{mm}^3$ ,  $744 \pm 94/\text{mm}^3$ ,  $598 \pm 46/\text{mm}^3$ ) with  $p < 0.05$ . On day 7 there was an increasing number of total leukocytes and neutrophils than those given cyclophosphamide alone ( $p < 0.05$ ), but still lower when compared to administration of filgrastim ( $p < 0.05$ ), whereas lymphocytes decreased. ( $p < 0.05$ ). There was no increase on days 4 and 7 in the number of erythrocytes ( $p = 0.153$ ,  $p = 0.255$ ) and platelet count ( $p = 0.837$ ,  $p = 0.633$ ).

**Conclusion:** Delivery of meloxicam increased the leukocytes and neutrophils counts after cyclophosphamide administration on day 4, but still lower when compared to filgrastim administration.

**Keywords:** meloxicam, cyclophosphamide, filgrastim, erythrocytes, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets