

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini ingin membuktikan bahwa pemberian *meloxicam* dapat memperbaiki penurunan sel darah tepi akibat *cyclophosphamide*. Penelitian ini telah dilakukan dengan baik karena seluruh tikus tetap hidup sampai akhir penelitian sehingga semuanya dapat dianalisis.

Pemberian *meloxicam* ternyata dapat meningkatkan secara signifikan jumlah leukosit total, neutrofil dan limfosit pada penelitian ini. Pada hari ke-4, terdapat peningkatan jumlah leukosit total dibandingkan yang tidak diberikan *meloxicam* ($p < 0,001$), akan tetapi peningkatan tersebut masih lebih rendah dibandingkan peningkatan jumlah leukosit pada kelompok yang diberikan *filgrastim* ($p < 0,001$). Pada jumlah neutrofil juga didapatkan peningkatan dibandingkan yang tidak diberikan *meloxicam* ($p = 0,012$), akan tetapi peningkatan tersebut masih lebih rendah bila dibandingkan dengan pemberian *filgrastim* ($p < 0,001$). Begitu pula pada jumlah limfosit, pada hari ke-4 terdapat peningkatan dibandingkan yang tidak diberikan *meloxicam* ($p = 0,030$), akan tetapi peningkatan tersebut masih lebih rendah bila dibandingkan dengan pemberian *filgrastim* ($p < 0,029$). Pada hari ke-7, jumlah limfosit lebih rendah dibandingkan yang tidak diberikan *meloxicam* ($p = 0,003$), tetapi tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan pemberian *filgrastim* ($p = 0,22$). Pemberian *meloxicam* dengan dosis 0,25 mg/kgBB mungkin masih belum cukup untuk meningkatkan kadar G-CSF setaraf dengan pemberian *filgrastim* 5 μ g/kgBB. Pada penelitian sebelumnya, pemberian

meloxicam 20mg/kgBB pada tikus meningkatkan kadar G-CSF hingga 3 kali lipat dibandingkan kontrol dan tidak berbeda dengan pemberian *filgrastim*.¹⁰

Penurunan jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit akibat pemberian *cyclophosphamide* terjadi pada hari ke-4 pasca pemberian *cyclophosphamide*, dan pada hari ke-7 jumlah sel-sel tersebut sudah kembali normal. Hal ini disebabkan supresi sumsum tulang akibat pemberian *cyclophosphamide* yang menyebabkan penurunan produksi leukosit di sumsum tulang. Pemberian *cyclophosphamide* menyebabkan kematian pada sel-sel yang membelah dengan cepat seperti sel-sel hematopoietik pada sumsum tulang dan diikuti dengan pelepasan sitokin-sitokin yang berfungsi sebagai mediator seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1.^{3,7-9} Mediator-mediator pro inflamasi ini akan merangsang peningkatan ekspresi COX, baik COX-1 maupun COX-2.^{3,7,8} *Meloxicam* bekerja menghambat kerja dari COX-2 dalam memproduksi PGE-2 yang merupakan inhibitor dari produksi G-CSF dan GM-CSF. Peningkatan stimulator hematopoietik G-CSF dan GM-CSF tersebut akan diikuti dengan peningkatan jumlah leukosit.

Pemberian *meloxicam* dapat meningkatkan secara signifikan jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit pada titik nadir pasca pemberian *cyclophosphamide*, sehingga dapat meningkatkan sistem imun tubuh kita, meningkatkan pertahanan tubuh terhadap sel kanker, menurunkan risiko terjadinya infeksi dan demam yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas, menghindari keterlambatan pemberian kemoterapi dan pengurangan dosis kemoterapi.

Terjadi penurunan persentase jumlah limfosit pada hitung jenis kelompok yang diberikan *meloxicam* dan *filgrastim* pada hari ke-7. Hal ini diakibatkan

adanya peningkatan stimulator hematopoietik G-CSF dan GM-CSF, yang lebih cenderung merupakan stimulator granulosit, sehingga peningkatan jumlah sel granulosit lebih besar dibandingkan jumlah sel agranulosit.

Jumlah eritrosit pasca pemberian *cyclophosphamide* tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antar kelompok ($p=0,153$). Demikian juga pada jumlah trombosit ($p=0,837$). Pemberian *meloxicam* dengan dosis lazim meloxicam pada manusia (15mg /hari, atau dikonversi menjadi 1,35mg / kgBB pada tikus) mungkin masih belum cukup untuk meningkatkan kadar EPO dan TPO dalam darah. Pada penelitian sebelumnya, pemberian meloxicam 20mg/kgBB pada tikus dapat meningkatkan kadar EPO dan sel progenitor *erythroid* sampai dua kali lipat dibandingkan yang tidak diberikan *meloxicam*.¹⁹ Pemberian filgrastim juga tidak mempengaruhi jumlah eritrosit dan trombosit pada penelitian ini. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian *filgratim* dapat mempengaruhi jumlah eritrosit akibat kompetisi jalur granulopoiesis dan eritropoiesis, dan jumlah trombosit karena *filgrastim* dapat menghambat kerja TPO dalam meningkatkan jumlah trombosit.²⁶

Keterbatasan penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus Wistar sehat, sehingga bila dilakukan pada tikus yang menderita kanker, respon tubuh terhadap kanker dan respon kanker terhadap pemberian meloxicam dan cyclophosphamide dapat mempengaruhi hasil penelitian.