

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cyclophosphamide merupakan agen alkilasi *nitrogen mustard* yang ditemukan tahun 1958 dan digunakan dalam terapi kanker pada tahun 1959 (Dantas *et al.*, 2010; Ahlmann & Hempel, 2016). *Cyclophosphamide* memiliki aktivitas antineoplastik dengan membentuk ikatan silang dengan DNA tumor (Dantas *et al.*, 2010). *Cyclophosphamide* digunakan dalam terapi keganasan hematologis, karsinoma payudara, ovarium dan paru paru (Ahlmann & Hempel, 2016). *Cyclophosphamide* digunakan secara terbatas akibat sifat toksisitasnya seperti nefrotoksitas dan sistisis hemoragik (Kocahan *et al.*, 2017; Reddy dan Winston, 2021). *Cyclophosphamide* dimetabolisme dan diaktifkan di hati kemudian dieliminasi melalui ekskresi ginjal (Dantas *et al.*, 2010). Metabolisme *cyclophosphamide* menghasilkan *4-hidroksisiklofosfamid* dan *aldofosfamid*. *Aldofosfamid* diuraikan menjadi *mustard fosforamida* dan akrolein. Akrolein ini memiliki aktivitas yang dapat menginduksi ekspresi iNOS yang diaktifkan oleh TNF- α dan IFN- γ (Xu *et al.*, 2001; Emadi *et al.*, 2009). *Inducible nitric oxide synthase* (iNOS) merupakan enzim yang menginduksi pembentukan *nitric oxide* (NO) (Lechner *et al.*, 2005). Apabila *nitric oxide* dalam keadaan berlebih maka akan bersifat proinflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan (Budiman, 2008). Penggunaan *cyclophosphamide* digunakan bersamaan dengan *mesna* yang bertujuan untuk mencegah efek inflamasi dari *cyclophosphamide*. *Mesna* diberikan sebelum terapi *cyclophosphamide* dan dapat diberikan kembali 2-6 jam setelah

terapi. Penggunaan *mesna* ini juga masih memiliki efek samping mual muntah, sembelit, sakit perut, leukopenia dan reaksi hipersensitivitas seperti ruam (Reddy dan Winston, 2021). Walaupun terdapat efek samping dalam penggunaannya, *cyclophosphamide* tetap menjadi pilihan terapi seperti yang ditunjukkan oleh data penggunaan *cyclophosphamide* di RSUP dr.M. Djamil Padang periode Januari 2017 hingga Juli 2018 yaitu, pada 14 kasus karsinoma mammae dan 13 kasus karsinoma glositis sebesar 11% (Habsari *et al.*, 2020). Pada skripsi Marina (2014) mengatakan bahwa pasien yang mendapatkan terapi siklofosfamid di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta periode Juli 2012-Juli 2013 adalah mual (69,9%), muntah (50,6%), leukopenia (96,2%), anemia (87,3%) dan sistisis hemoragik (13,9%). Mengingat hal tersebut diperlukan suatu bahan lain yang dapat mencegah efek inflamasi yang terjadi pada penggunaan *cyclophosphamide*.

Indonesia memiliki banyak bahan alami yang digunakan sebagai terapi herbal. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Sari (2006), WHO (*World Health Organization*) telah merekomendasikan penggunaan obat herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit karena memiliki efek samping yang lebih rendah dari pada obat modern. Efek samping obat herbal relatif kecil jika digunakan secara tepat, yang meliputi kebenaran bahan, ketepatan dosis, ketepatan waktu penggunaan, ketepatan cara penggunaan, ketepatan telaah informasi, dan tanpa penyalahgunaan obat herbal itu sendiri (Sari, 2006). Salah satu tanaman yang digunakan dalam pengobatan herbal adalah tanaman kelor (*Moringa oleifera*). *Moringa oleifera* telah banyak digunakan di beberapa negara berkembang sebagai sayuran, suplemen makanan, dan sebagai bahan pengobatan tradisional. Hampir seluruh bagian tanaman kelor dapat

digunakan untuk pengobatan beberapa penyakit seperti diabetes, obesitas dan kanker (Pertami & Budhy, 2021). *Moringa oleifera* juga dimanfaatkan untuk mengobati penyakit dalam seperti luka lambung, luka usus dan batu ginjal (Isnain dan M, 2017). Ekstrak daun *Moringa oleifera* memiliki aktivitas antiinflamasi yang berasal dari zat flavonoid (Simorangkir *et al.*, 2020). Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Taha *et al* (2015), pemberian ekstrak *moringa oleifera* dapat menurunkan sistesis hemoragik yang disebabkan oleh *cyclophosphamide*. Hal ini terlihat dari gambaran histologis kandung kemih tikus tidak ditemukan ulserasi dan edema yang minimal. Studi yang dilakukan oleh Edeogu *et al* (2020) mengatakan bahwa minyak dari biji *Moringa oleifera* memiliki aktivitas yang dapat menurunkan regulasi aktivasi NF- κ B dan iNOS pada ginjal tikus yang diinjeksi *gentamicin*.

Terdapat empat senyawa flavonoid (genistein, kaempferol, quercetin, dan daidzein) yang menghambat aktivasi kedua faktor transkripsi penting iNOS yaitu STAT-1 dan NF- κ B (Hämäläinen *et al.*, 2007). *Moringa oleifera* mengandung *quercetin* (jenis *flavonoid*) yang tinggi dimana *quercetin* ini memiliki aktivitas yang dapat menekan iNOS dengan menghambat TNF- α sehingga aktivasi NF- κ B terhambat (Patala *et al.*, 2018).

Berdasarkan latar belakang tersebut peneliti ingin melakukan penelitian mengenai potensi pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap penurunan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada glomerulus tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinjeksi *cyclophosphamide*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak *Moringa oleifera* dapat menurunkan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada glomerulus *Rattus norvegicus* yang diinjeksi *cyclophosphamide*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui potensi ekstrak *Moringa oleifera* sebagai terapi pendamping pemberian *cyclophosphamide*.

1.3.2 Tujuan khusus

Membuktikan potensi pemberian 500mg/kgBB ekstrak *Moringa oleifera* terhadap penurunan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada glomerulus *Rattus norvegicus* yang diinjeksi *cyclophosphamide* sesuai SOP.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah tentang pemberian ekstrak *Moringa oleifera* berperan terhadap penurunan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada glomerulus *Rattus norvegicus* yang diinjeksi *cyclophosphamide*.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai pengembangan terapi pada penderita yang *cyclophosphamide*.