

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tanaman yang tumbuh di lingkungan memiliki kandungan senyawa aktif yang memiliki potensi untuk pengembangan obat-obatan baru. Manfaat ini tidak hanya terbatas pada bidang medis, tetapi melibatkan bidang lainnya seperti farmasi, bioteknologi, dan ilmu lingkungan. Salsabila & Sumayyah (2017) menyatakan bahwa lingkungan memiliki manfaat yang besar untuk manusia agar bisa bertahan hidup. Masyarakat Indonesia dari tahun ke tahun sudah mengenal dan menggunakan tanaman sebagai obat tradisional untuk mengurangi masalah dalam bidang kesehatan.

Masyarakat sering menggunakan tanaman sebagai obat tradisional salah satunya adalah tanaman mimba (*Azadirachta indica*). Tanaman mimba yang biasanya digunakan sebagai simplisia yaitu pada bagian daunnya. (Handoyo & Pranoto., 2020). Tanaman mimba mempunyai banyak manfaat sebagai antibakteri, antijamur, antiinflamasi, imunomodulator, antihiperglikemik, antiulcer, antimutagenik, antikanker, antimalaria, antivirus, antioksidan (Suartha dkk., 2020). Sitasiwi dkk. (2019) menyatakan bahwa mimba adalah tanaman yang mengandung senyawa yang berguna untuk antifertilitas pada hewan betina ataupun hewan jantan serta bisa juga untuk menginduksi sterilitas secara temporer. Septiva dkk. (2019) menyatakan bahwa ekstrak etanol tanaman mimba mempunyai potensi sebagai antifertilitas hewan betina dengan

menghambat perkembangan folikel sehingga akan menyebabkan sintesis hormon estradiol terganggu dan siklus estrus pada tikus betina menjadi tidak teratur.

Penelitian yang dilakukan Indah (2013) di Laboratorium Balai Penelitian dan Konsultasi Industri (BPKI) menyatakan bahwa daun mimba memiliki kandungan dan senyawa triptenoid 0,39% serta flavonoid 1,56%. Senyawa ini memiliki pengaruh terhadap antifertilitas hewan betina. Senyawa yang berpotensi sebagai antifertilitas hewan betina harus mempunyai gugus yang dapat menempati reseptor hormon estrogen pada organ reproduksi betina dan memiliki struktur yang mirip dengan hormon estrogen.

Pemberian ekstrak daun mimba menyebabkan antifertilitas pada uterus (Ujváry, 2010). Mekanisme kerja senyawa antifertilitas pada uterus yaitu dengan cara merangsang kontraksi uterus sehingga pertumbuhan blastosis menjadi terhambat serta endometrium yang sudah siap menerima zigot terganggu pertumbuhannya (Alfiyanti dkk., 2019). Uterus adalah struktur saluran muskuler berperan sebagai tempat menerima ovum yang telah dibuahi, menyediakan nutrisi serta melindungi janin, dan membantu dalam proses kelahiran. Dinding uterus terdiri dari lapisan mukosa di bagian dalam yaitu endometrium, lapisan otot polos di bagian tengah yaitu miometrium, dan lapisan serosa di bagian luar yaitu perimetrium. Endometrium merupakan struktur glandular yang tersusun dari lapisan glandular, lapisan epitel yang membatasi rongga uterus, dan jaringan ikat. Endometrium mempunyai

vaskularisasi dan ketebalan yang bervariasi sesuai dengan perubahan hormon selama siklus estrus (Kusumawati, 2021).

Lapisan endometrium adalah lapisan dalam uterus yang sangat responsif terhadap perubahan hormon reproduksi. Ketebalan lapisan endometrium ini bervariasi sepanjang siklus estrus sehingga bisa digunakan sebagai indikator fluktuasi hormon yang terjadi pada tikus betina. Ketebalan endometrium mengalami perubahan yang signifikan selama siklus estrus karena fluktuasi kadar hormon estrogen dan progesteron pada setiap fase siklus tersebut. Hormon progesteron berperan untuk mengatur pertumbuhan lapisan endometrium selama fase luteum. Progesteron disekresikan oleh korpus luteum dan berfungsi untuk merangsang perkembangan dan pemeliharaan berkelanjutan dari endometrium. Progesteron merangsang pertumbuhan pembuluh darah yang membawa darah ke lapisan endometrium dan merangsang kelenjar di endometrium untuk mengeluarkan cairan kaya nutrisi. Cairan ini sangat penting untuk mendukung embrio sebelum ia terimplantasi dalam dinding uterus. Hormon progesteron ketika diinduksi ke dalam tubuh akan merangsang penebalan lapisan endometrium. Proses ini menyebabkan endometrium menjadi semakin tebal, yang penting untuk memastikan bahwa lapisan tersebut berada dalam kondisi optimal untuk menerima dan menopang embrio (Narulita dan Prihatin, 2017).

Penelitian yang dilakukan Alfiyanti dkk. (2019) mengenai penggunaan ekstrak daun mimba dengan dosis 60 mg/kg/BW, 80 mg/kg/BW, dan 100 mg/kg/BW yang diberikan secara oral kepada mencit betina. Hasil penelitian

menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun mimba ini secara signifikan mampu mengurangi berat uterus pada mencit betina. Pengurangan berat uterus ini disebabkan oleh proses proliferasi pada endometrium yang berpengaruh terhadap berat uterus. Penurunan ketebalan endometrium pada kelompok perlakuan P3 (100 mg/Kg/BB) disebabkan oleh konsentrasi bahan aktif yang lebih tinggi dalam ekstrak etanol daun mimba dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Semakin tinggi konsentrasi suatu formulasi, semakin tinggi pula kandungan bahan aktif di dalamnya. Bahan aktif dalam ekstrak etanol daun mimba ini dapat memengaruhi kerja hormon dan metabolisme sel secara signifikan karena mengganggu sintesis hormon dan fungsi seluler yang pada akhirnya menyebabkan penurunan ketebalan endometrium.

Hasil penelitian Fernandez dkk. (2015) menyatakan bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran diameter uterus salah satunya merupakan perubahan lapisan endometrium. Ketebalan endometrium yang menurun menyebabkan berat uterus juga ikut berkurang. Endometrium adalah lapisan yang sangat responsif terhadap perubahan hormon. Suardi dkk. (2016) menyatakan bahwa perbedaan hasil rata-rata pada ketebalan endometrium disebabkan oleh adanya kandungan fitoestrogen jenis isoflavon. Isoflavon adalah senyawa polifenol yang merupakan salah satu kategori fitoestrogen yang paling umum dan ditemukan pada tanaman karena struktur dan ukuran molekulnya menyerupai estrogen. Fitoestrogen ini dapat mempengaruhi aktivitas hormonal dalam tubuh sehingga berpengaruh pada ketebalan endometrium. Faktor utama yang berkontribusi terhadap peningkatan

ketebalan lapisan endometrium menurut Affiyati dkk. (2018) adalah poliferasi dan diferensiasi kelenjar endometrium. Kelenjar uterus yang terdapat di dalam endometrium adalah kelenjar tubular sederhana yang mengangkut dan mengeluarkan zat-zat yang penting untuk perkembangan embrio dan mengalami perubahan sepanjang siklus estrus. Pertambahan jumlah kelenjar endometrium terjadi karena pertumbuhan dan pembentukan cabang-cabang baru pada kelenjar tersebut sehingga apabila dilakukan pengamatan sayatan uterus menunjukkan jumlah kelenjar endometrium dengan jumlah banyak.

Penelitian yang dilakukan Nugrahaeni dkk. (2022) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun mimba dan biji adas secara signifikan berpengaruh untuk menurunkan ketebalan endometrium. Ketebalan endometrium yang menurun disebabkan oleh kandungan senyawa bioaktif dalam tanaman tersebut dapat memberikan efek antifertilitas. Senyawa-senyawa ini meliputi tanin, saponin, alkaloid, flavonoid, dan triterpenoid. Flavonoid dan saponin dapat disintesis di dalam tubuh hewan karena memiliki sifat antiestrogen. Antiestrogen ini memberikan efek yang mencakup gangguan pada proses oogenesis, aktivitas antigonadotropin, pencegahan ovulasi, serta pengentalan lendir serviks yang dapat mengganggu pertemuan antara ovum serta sperma yang mengakibatkan atrofi pada endometrium, dan mengganggu proses implantasi selama fertilisasi.

Pemberian senyawa mimba secara oral memiliki kekurangan, diantaranya disebabkan oleh bioavailabilitas obat yang rendah serta distribusi senyawa mimba yang rendah ke tubuh. Solusi yang digunakan untuk mengatasi

masalah pemberian obat secara oral diantaranya dengan menyiapkan sediaan dalam bentuk nanokitosan. Sediaan ini bisa mempermudah penyerapan dan distribusi obat dalam tubuh serta meningkatkan bioavailabilitas tanaman mimba. Kitosan sangat efektif untuk dikembangkan sebagai bahan dasar dalam pembuatan nanopartikel (Putri dkk., 2023).

Nanopartikel merupakan teknologi kecil yang memiliki dampak signifikan pada berbagai bidang. Struktur nanopartikel yang berukuran nanometer memiliki karakteristik unik yang berbeda dari material asalnya. Karakteristik spesifik dari nanopartikel tersebut bergantung pada morfologi, ukuran, distribusi, dan bentuk material nanopartikel (Apriandanu dkk., 2013). Martien dkk. (2012) menyatakan bahwa nanopartikel adalah formulasi dari partikel-partikel yang terdispersi dalam ukuran nanometer. Prakash *et al.* (2015) menyatakan bahwa dengan menggunakan nanopartikel dalam sistem pengantaran obat, terdapat beberapa keuntungan karena memungkinkan kontrol yang lebih baik terhadap pelepasan obat selama transportasi dan pengiriman sehingga dapat membantu dalam mengatur waktu pelepasan obat sehingga mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Penggunaan nanopartikel dapat mengubah distribusi obat dalam tubuh sehingga dapat ditingkatkan efektivitas obat karena dapat diarahkan ke daerah target dengan lebih efisien. Sistem pengantaran obat berbasis nanopartikel dapat membantu mengurangi efek samping dari obat dengan mengarahkan obat secara spesifik ke area yang diinginkan sehingga pengaruh obat pada jaringan atau organ lain dapat diminimalkan. Nanopartikel dapat dimodifikasi dengan ligan pengikat yang

ditempelkan ke permukaannya sehingga memungkinkan penargetan obat dengan lebih akurat ke tempat yang diinginkan. Sistem nanopartikel dapat digunakan untuk berbagai jenis perlakuan seperti oral, nasal, parenteral, intraokuler, dan metode pengiriman lainnya sehingga memberikan fleksibilitas dalam memilih metode yang paling sesuai untuk kebutuhan pengobatan tertentu.

Nanopartikel berbahan kitosan adalah jenis nanopartikel yang umum digunakan dalam berbagai aplikasi pengobatan. Kitosan adalah polimer alami yang berasal dari kitin, suatu senyawa yang ditemukan dalam eksoskeleton serangga dan kerang-kerangan. Kitosan memiliki sifat *biodegradable*, biokompatibel, dan memiliki potensi untuk memperkuat respons sistem kekebalan tubuh (Marhamah dkk., 2014).

Purwitasari *et al.* (2019) melakukan penelitian mengenai efek pemberian kitosan terhadap jumlah arteriol endometrium, dan ketebalan endometrium tikus setelah dipapar timbal asetat. Hasil penelitiannya berupa paparan timbal asetat pada tikus betina dengan dosis 175mg/Kg/BB dapat mengurangi jumlah arteriol endometrium dan ketebalan endometrium. Pemberian kitosan dapat mengurangi stress oksidatif yang disebabkan oleh paparan timbal.

Berdasarkan uraian di atas, potensi dari daun mimba bisa ditingkatkan dengan menjadikannya sebagai sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba, maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba terhadap ketebalan endometrium, diameter uterus, bobot uterus, dan jumlah kelenjar pada endometrium uterus.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba terhadap bobot uterus, diameter uterus, ketebalan endometrium, dan jumlah kelenjar endometrium?

1.3. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba yang ditunjukkan berdasarkan bobot uterus, diameter uterus, ketebalan endometrium, dan jumlah kelenjar endometrium.

1.4. Manfaat

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini yaitu dapat menjadi acuan dalam memberikan informasi ilmiah mengenai efek sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba yang ditunjukkan berdasarkan ketebalan endometrium, bobot uterus, diameter uterus dan jumlah kelenjar endometrium.