

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan negara tropis yang kaya akan berbagai jenis tumbuhan yang bisa digunakan sebagai obat (Supriyanto dkk., 2018). Tanaman obat mengandung berbagai bahan aktif yang dimanfaatkan menjadi obat herbal (Sudrajat, 2016). Senyawa bioaktif yang terdapat pada tanaman berasal dari metabolisme sekunder tanaman. Metabolit sekunder yang dihasilkan tanaman, antara lain flavonoid, alkaloid, terpenoid, steroid, tanin, saponin, dan lain-lain. Penggunaan obat herbal memiliki efek samping yang rendah sehingga usia harapan hidup menjadi lebih lama (Tambengi dkk., 2023).

Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) merupakan salah satu tanaman yang telah terbukti oleh masyarakat mempunyai banyak manfaat (Cahyaningsih dan Yuda, 2020). Supriyanto dkk. (2017) menyatakan bahwa daun mimba positif mengandung tanin, saponin, flavonoid dan terpenoid. Senyawa tersebut memiliki berbagai aktivitas biologi dan manfaat yang luas, seperti antimikroba, antiinflamasi, dan antioksidan (Pokhrel *et al.*, 2015; Agustin dkk., 2016; Ravishankar *et al.*, 2018). Widyaningsih dkk. (2018) senyawa flavonoid, steroid, triterpenoid, alkaloid, tanin dan saponin juga memiliki khasiat sebagai senyawa antifertilitas.

Penelitian Alfiyanti dkk. (2019) menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba pada dosis 14 mg/kg BB selama 21 hari dapat memengaruhi fertilitas pada tikus betina. Uji yang dilakukan oleh

Laboratorium Balai Penelitian dan Konsultasi Industri (BPKI), menunjukkan bahwa daun mimba memiliki kandungan flavonoid 1,56% dan senyawa bioaktif triptenoid 0,39% yang berpengaruh terhadap fertilitas hewan jantan dan betina.

Senyawa antifertilitas merupakan senyawa yang dapat mencegah kesuburan melalui gangguan pada beberapa mekanisme reproduksi normal yang dapat terjadi pada jantan atau betina (Dabhadkhar *et al.*, 2015). Senyawa antifertilitas mempunyai dua cara kerja dalam mengganggu sistem reproduksi, antara lain dengan merusak sel sel pada organ yang berperan dalam sistem reproduksi melalui efek sitotoksik dan sitostatik dari senyawa tersebut. Senyawa antifertilitas juga bekerja dengan mengganggu fungsi atau sistem hormon pada sistem reproduksi sehingga proses fisiologi reproduksi terganggu (Handayani dkk., 2018). Pemberian senyawa antifertilitas dalam waktu yang lama bisa mengakibatkan atrofi pada uterus dan ovarium, sehingga dapat membuat penurunan proses fertilisasi, gangguan pembelahan sel gangguan implantasi zigot (Rusmiati, 2010).

Uterus merupakan organ reproduksi betina yang berfungsi sebagai tempat menerima dan berkembangnya ovum yang telah dibuahi. Struktur histologi uterus tersusun atas tiga lapisan, yaitu endometrium, miometrium dan perimetrium (Harlita dkk., 2015). Endometrium merupakan lapisan jaringan yang dinamis atau dapat mengalami perubahan selama siklus estrus. Perubahan endometrium terjadi sebagai respon produksi hormon reproduksi oleh ovarium. Perubahan tersebut bisa menjadi penanda terjadinya perubahan

kadar hormon reproduksi yang terjadi pada hewan (Chumduri dan Turco, 2021). Ukuran tebal endometrium dipengaruhi oleh fluktuasi kadar hormon estrogen dan progesteron pada setiap fase dalam siklus estrus (Narulita dan Prihatin, 2017).

Hasil penelitian Alfiyanti dkk., (2019) membuktikan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba pada dosis 14 mg/kg BB yang diberikan secara oral selama 21 hari dapat mempengaruhi fertilitas tikus betina dengan cara menurunkan tebal endometrium. Rusmiati (2011) menyatakan bahwa rendahnya ketebalan endometrium dapat menyebabkan gangguan implantasi zigot. Lapisan endometrium yang semakin tipis akan memperkecil terjadinya kebuntingan.

Hasil ekstraksi senyawa bioaktif yang berasal dari tanaman bergantung pada metode ekstraksi dan pemurnian. Kemurnian, stabilitas, aplikasi dan target pengiriman senyawa bioaktif dipengaruhi oleh proses ekstraksi dan enkapsulasi yang dilakukan. Enkapsulasi dapat melindungi komponen bioaktif dari kondisi lingkungan dan pelepasan berkelanjutan di lokasi yang efektif. Enkapsulasi merupakan prosedur menahan senyawa aktif dalam senyawa lain yang dikenal sebagai bahan dinding, menghasilkan lapisan film kontinu untuk melindungi bahan aktif. Proses ini menghasilkan pembuatan partikel dengan ukuran mulai dari ukuran nanometer hingga milimeter. (Bakshi *et al.*, 2022).

Nanopartikel merupakan partikel koloid atau padatan yang memiliki diameter 100-1000 nm. Nanopartikel digunakan sebagai sistem penghantaran

senyawa bioaktif ke target. Penggunaan nanopartikel dapat meningkatkan stabilitas senyawa dari degradasi lingkungan (oksidasi, penguraian enzimatis), memperbaiki penyerapan senyawa seperti makromolekul, mempermudah penanganan bahan toksik, mengurangi efek iritasi zat aktif terhadap saluran pencernaan, memodifikasi pelepasan zat aktif (Fajriyah dkk., 2021).

Kitosan merupakan hasil ekstraksi limbah kulit hewan golongan *Crustacea*. Kitosan memiliki sifat *biodegradable*, biokompatibel, non imunogenik serta non karsinogenik yang membuat kitosan cocok dimanfaatkan dalam teknologi farmasi (Safitri dkk., 2014). Kitosan sebagai pengemas nanopartikel juga memiliki banyak keunggulan, yaitu non toksik, relatif stabil selama penggunaan, serta bisa menjadi matriks berbagai jenis obat dan ekstrak tanaman. Setiap bahan atau ekstrak suatu senyawa dapat dikemas dalam bentuk nanopartikel dengan formula yang spesifik (Sonin *et al.*, 2020).

Penelitian Zulfa dkk. (2014) membuktikan bahwa pemberian bahan obat tradisional yang dikemas dalam bentuk nanopartikel menggunakan kitosan dengan formula 2:1:0.1 (ekstrak etanol tanaman: kitosan: TPP) dapat meningkatkan efektivitas kerja dari komponen aktif dalam ekstrak tersebut dan tidak bersifat toksik hingga dosis 100 mg/kgBB/hari pada tikus. Estuningtyas *et al.* (2018) juga membuktikan bahwa pengemasan bahan tanaman sebagai obat dalam bentuk nanopartikel menggunakan kitosan tidak menimbulkan efek toksik pada mencit. Formula yang diberikan pada hewan

uji adalah berkisar 12.5-25 mg ekstrak tanaman dalam 2 ml nanopartikel kitosan.

Hasil penelitian yang telah dipaparkan pada latar belakang menjadi dasar untuk penelitian tentang pengaruh antifertilitas sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*A. indica* A.Juss) terhadap struktur histologi uterus tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diangkat pada penelitian ini adalah apakah sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*A. indica* A.Juss) dapat memengaruhi struktur histologi uterus tikus putih (*R. norvegicus*) yang ditunjukkan dengan perubahan bobot uterus, diameter uterus, tebal endometrium dan jumlah kelenjar uterus.

1.3. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*A. indica* A.Juss) terhadap struktur histologi uterus tikus putih (*R. norvegicus*) yang ditunjukkan dengan perubahan bobot uterus, diameter uterus, tebal endometrium dan jumlah kelenjar uterus.

1.4. Manfaat

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol nanokitosan daun mimba (*A. indica* A.Juss) terhadap struktur histologi uterus

tikus putih (*R. norvegicus*) yang ditunjukkan dengan perubahan bobot uterus, diameter uterus, tebal endometrium dan jumlah kelenjar uterus.