

## I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Obat tradisional (herbal) menjadi fokus penelitian serta kajian bidang kedokteran dan ilmu pengetahuan alam (*science*) sampai saat ini. Obat tradisional terdiri atas bahan-bahan alami yang diperoleh dari tanaman herbal, bahan hewani, maupun mineral, yang dicampur dan diracik untuk dikonsumsi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, sebanyak 59,6% masyarakat Indonesia telah menggunakan obat tradisional, sebanyak 95,6% dari data tersebut memanfaatkan obat tradisional untuk kepentingan kesehatan. Obat tradisional dinilai lebih aman dibandingkan dengan obat alopatik sehingga digunakan sebagai upaya pengobatan di masyarakat. Obat alopatik merupakan obat-obatan paten *modern* yang memiliki efek samping jangka panjang serta biaya yang mahal sehingga perlu diganti dengan obat alternatif (Sinaga, 2016). Obat tradisional menjadi alternatif teknik pengobatan sehingga eskplorasi penelitian mengenai kandungan dan manfaatnya terus dikembangkan (Nugoho *et al.*, 2020).

Tanaman mimba (*Azadirachta indica* A.) menjadi salah satu tanaman herbal yang mulai banyak dieksplorasi dan diteliti sebagai tanaman obat tradisional (Kusuma dkk., 2019). Tanaman mimba memiliki manfaat medis yang baik dengan berbagai aktivitas biologis. Mimba bermanfaat sebagai antibakteri, antidiabetes, antifertilitas, dan imunomodulator. Andhiarto dkk. (2019) dalam penelitiannya menunjukkan ekstrak etanol 96% daun mimba dengan metode ekstraksi perkolasi memberikan pengaruh yang nyata pada

pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus*. Kategori sedang sebagai antibakteri pada konsentrasi 25% dan 50%, dan kategori kuat sebagai antibakteri pada konsentrasi 75%. Fahriansyah dkk. (2021) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba dosis 400 mg/kgBB berfungsi memproteksi jaringan ginjal tikus putih dari paparan hiperglikemia, yang ditunjukkan dengan tidak adanya pengaruh yang signifikan terhadap berat ginjal, konsumsi air minum, diameter glomerulus, ruang kapsula bowman, ketebalan sel epitel tubulus proksimal, dan ketebalan sel epitel tubulus distal.

Pemberian ekstrak etanol daun mimba dengan dosis 14 mg/kgBB selama 21 hari berpengaruh terhadap index spermatogenik mencit jantan sehingga ekstrak tersebut berpotensi menjadi senyawa antifertilitas pada hewan jantan (Avycena dkk., 2020). Abror dkk. (2018) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa terdapat efek imunomodulator ekstrak etanol daun mimba dengan dosis 200 mg/kgBB terhadap jumlah sel makrofag pada mencit yang diinduksi vaksin BCG, sehingga ekstrak etanol daun mimba dapat diaplikasikan pada penderita tuberkulosis. Septiva dkk. (2019) dalam penelitiannya menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba secara oral dosis 14 mg/kgBB dalam rentang waktu 21 hari masih aman digunakan sebagai obat tradisional.

Tanaman mimba kaya akan kandungan antioksidan terutama bagian daunnya. Ekstrak daun mimba mengandung senyawa antioksidan seperti flavonoid, alkaloid, saponin, tanin, dan terpenoid. Antioksidan berperan sebagai imunostimulan sehingga dapat memberikan sinyal intraseluler untuk

meningkatkan fungsi makrofag dan sel T. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam daun mimba berpotensi mengaktifasi makrofag sehingga dapat meningkatkan daya fagosit makrofag dan kemampuan makrofag untuk mengeliminasi infeksi yang masuk (Caudhary *et al.*, 2017). Penelitian Mustamu *et al.* (2016) mengenai aktivitas antioksidan ekstrak etanol daun mimba pada mencit Swiss Webster jantan model luka insisi dengan konsentrasi 25% dapat mempercepat waktu penyembuhan luka, yaitu berada dalam kisaran 10-12 hari. Darlina & Rahardjo (2012) membuktikan bahwa ekstrak cair daun mimba yang diberikan pada tikus wistar dapat menstimulasi peningkatan ekspresi sitokin TNF- $\alpha$  pada limpa. *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin atau mediator yang dihasilkan oleh sel limfosit (limfokin) pada saat inflamasi, sebagai sinyal antar sel untuk berkomunikasi melakukan respons imun (Supit dkk., 2015). Peningkatan ekspresi sitokin TNF- $\alpha$  dipengaruhi oleh peningkatan pemberian ekstrak cair daun mimba yang memiliki kandungan antioksidan sebagai respons sistem imun terhadap antigen. Soares *et al.* (2014) dalam penelitiannya menyatakan senyawa bioaktif limonoid pada mimba dapat menghambat produksi mediator inflamasi dengan merangsang aktivasi jalur epioid endogen. Dosis limonoid 120 mg/kgBB efektif untuk memberikan efek penghambatan pada molekul utama inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan interleukin (Soares *et al.*, 2014). Respons yang dihasilkan tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun mimba berpotensi mempengaruhi sistem imun.

Sistem imun merupakan suatu kumpulan sel, jaringan, dan berbagai mekanisme yang berperan memproteksi diri dari antigen asing, seperti

mikroorganisme (bakteri, jamur, dan parasit), virus, sel kanker, dan racun (Marshall *et al.*, 2018). Sistem imun memiliki bagian utama yang berperan penting dalam membentuk kekebalan tubuh, yaitu sistem limfatik. Sistem limfatik terdiri atas berbagai organ limfoid, yaitu organ limfoid primer dan organ limfoid sekunder. Organ limfoid primer terdiri atas sumsum merah tulang dan timus. Organ limfoid sekunder terdiri atas limpa, *appendix*, kelenjar getah bening, adenoid, dan tonsil (Nigam & Knight, 2020). Sukmayadi dkk. (2014) menyatakan bahwa limpa adalah organ limfoid sekunder terbesar yang berperan dalam sistem imun. Limpa adalah organ limfoid sekunder terbesar dengan beberapa fungsi utama yaitu melakukan aktivitas respons imun, mendeteksi adanya mikroorganisme yang masuk (antigen) di sirkulasi darah, menghancurkan eritrosit yang rusak dan usang, dan menyimpan trombosit (darah) (Gujar *et al.*, 2017).

Aktivitas sistem imun dapat diketahui melalui pengamatan struktur histologis limpa yang terdiri atas luas dan diameter pulpa putih, serta diameter pusat germinal (Rousdy *et al.*, 2017). Histologi adalah salah satu cabang ilmu biologi yang mempelajari tentang struktur jaringan secara mikroskopis. Bagian-bagian limpa akan tergambar dengan detail dan terukur secara mikroskopis dengan metode histologis (Wulan dkk., 2022). Kandungan senyawa antioksidan pada daun mimba memiliki mekanisme kerja dalam menjaga struktur limpa dalam kondisi normal. Chibuike *et al.* (2020) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun mimba pada tikus Wistar yang sehat dengan dosis 100 mg/kgBB dengan waktu paparan 11 hari tidak berpengaruh

pada struktur histologis limpa tikus, limpa masih dalam kondisi normal. Aplikasi penelitian di organ lain oleh Seriana *et al.* (2021) ekstrak etanol daun mimba pada dosis 100 mg/kgBB tergolong aman dan tidak menyebabkan kerusakan pada hati dan ginjal tikus jantan yang ditunjukkan dengan analisis histologi hati dan ginjal. Limpa normal tikus memiliki diameter pulpa putih berkisar 250-450  $\mu\text{m}$  (Setiawan dkk., 2021) dan diameter pusat germinal berkisar 150-189  $\mu\text{m}$  (Carmelita, 2016).

Inovasi peningkatan *drug delivery* obat dapat dilakukan menggunakan nanopartikel kitosan untuk memudahkan proses absorpsi dan distribusi obat ke dalam tubuh serta meningkatkan bioavailabilitas tanaman mimba (Prasetiowati *et al.*, 2018). Nanopartikel dapat menjadi solusi alternatif untuk mengatasi lamanya waktu penghantaran obat ke dalam tubuh, memperlancar distribusi senyawa bioaktif dari tanaman mimba ke sirkulasi sistemik, dan mengurangi efek toksik tanaman mimba (Khandi *et al.*, 2015). Penelitian sebelumnya oleh Wong *et al.* (2017) membuktikan bahwa pemberian nanopartikel secara oral berpotensi meningkatkan penghantaran insulin. Potensi tersebut dilihat berdasarkan struktur dan fisiologis insulin serta efisiensi nanopartikel sebagai *carrier*. Efisiensi nanopartikel dapat ditentukan berdasarkan sifat polimer, muatan permukaan, ukuran partikel & morfologi. Teknologi nanopartikel dapat melindungi insulin dari reaksi kimiawi dan enzimatis yang terjadi di lambung dan usus, dan mampu meningkatkan absorpsi insulin di mukosa usus halus. Kombinasi nanopartikel kitosan dapat meningkatkan efisiensi sistem penghantaran sensitif pH, dan pelepasan insulin. Nanopartikel kitosan

berpotensi menjadi sistem penghantaran oral yang baik untuk makromolekul, protein, dan polinukleotida (Putri & Halimah, 2022).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM) pada limpa tikus *Sprague Dawley* jantan. Penelitian dilakukan dengan mengamati struktur histologis limpa tikus *Sprague Dawley* jantan setelah pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM). Variabel penelitian meliputi diameter pulpa putih, luas pulpa putih, dan diameter pusat germinal.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur histologis limpa tikus *Sprague Dawley* jantan dilihat dari pengukuran diameter pulpa putih, luas pulpa putih, dan diameter pusat germinal?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur histologis limpa tikus *Sprague Dawley* jantan dilihat dari pengukuran diameter pulpa putih, luas pulpa putih, dan diameter pusat germinal.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

Adapun berbagai manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini untuk berbagai pihak, diantaranya sebagai berikut.

#### 1.4.1. Bagi Masyarakat

Memberikan informasi dan pengetahuan mengenai pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur histologis limpa tikus *Sprague Dawley* jantan dilihat dari pengukuran diameter pulpa putih, luas pulpa putih, dan diameter pusat germinal sehingga menjadi motivasi untuk lebih mengeksplorasi sumber daya hayati.

#### 1.4.2. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi pengetahuan bagi dunia kesehatan mengenai pengaruh pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur histologis limpa tikus *Sprague Dawley* jantan dilihat dari pengukuran diameter pulpa putih, luas pulpa putih, dan diameter pusat germinal sehingga menjadi landasan untuk dikembangkan oleh peneliti selanjutnya.