

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia memiliki sumber daya alam yang berlimpah, meliputi macam-macam jenis tumbuhan dan sumber daya alam yang lain. Keanekaragaman ini juga menimbulkan budaya masyarakat yang beranekaragam pula. Seiring berkembangnya zaman, masyarakat saat ini cenderung menerapkan gaya hidup “*back to nature*” yang menyebabkan peningkatan penggunaan obat tradisional serta obat herbal. Semakin pesatnya kemajuan teknologi saat ini, penelitian dilakukan dengan bahan-bahan sederhana dan mudah ditemukan namun dengan teknologi yang memadai agar memperoleh hasil yang tepat serta berbanding lurus dengan konsep “*back to nature*”. Salah satu pemanfaatannya adalah melakukan penelitian mengenai pengobatan herbal yang menggunakan tanaman tradisional yang sudah diyakini khasiatnya dari generasi ke generasi berikutnya.

Daun mimba (*Azadirachta indica*) adalah tanaman asli India yang sering dijadikan obat herbal untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit. Sejak dahulu kala, ekstrak daun mimba sudah digunakan dalam dunia medis tradisional. Tanaman Mimba memiliki banyak kegunaan antara lain antiinflamasi, antirematik, antipiretik, sebagai penurun gula darah, imonopotensiasi, antifertilitas, antivirus dan antikanker. Daun mimba mengandung senyawa flavonoid, triterpenoid dan saponin yang berpotensi sebagai antifertilitas. Mimba sering dimanfaatkan bagian daunnya oleh masyarakat sebagai obat. Daun mimba memiliki kandungan yang baik untuk

dijadikan sebagai antioksidan (Ambarwati, 2011).

Kandungan yang dimiliki daun mimba adalah beberapa flavonoid diantaranya quercetin, katekin, karoten, asam askorbat yang semuanya adalah sumber antioksidan bagi tubuh. Salah satu flavonoid pada mimba yaitu quercetin mampu bekerja langsung pada otot polos pembuluh arteri dengan menstimulasi Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) sehingga menyebabkan vasodilatasi. Ekstrak daun Mimba memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Antioksidan dapat menghambat oksidasi lipid melalui pengikatan oksigen secara kompetitif, menghambat tahap inisiasi, memblokir tahap propagasi dengan cara merusak atau mengikat radikal bebas, menghambat katalis atau menstabilkan hidrogen peroksida. Mimba mengandung senyawa yang berpotensi sebagai antifertilitas, baik pada hewan jantan maupun betina sehingga dapat digunakan untuk menekan pertumbuhan populasi hewan tersebut. Mekanisme kerja senyawa antifertilitas pada hewan betina dengan cara menghambat ovulasi dapat diketahui dengan melihat perkembangan folikel (Supriyanto, et al., 2017).

Penggunaan obat tradisional dengan dosis dan interval waktu pemberian tertentu dapat memberikan efek dan indikasi yang berbeda pada tubuh. Keracunan obat dapat mengakibatkan kerusakan pada berbagai organ tubuh yang umum terjadi seperti nefrotoksisitas, neurotoksisitas, hepatotoksisitas, imunotoksisitas dan kardiotoxikitas (Suhita et al., 2013). Hasil uji penggunaan ekstrak etanol daun Mimba sebagai senyawa antifertilitas sampai dosis 14mg/kgBB/hari selama 21 hari menimbulkan efek samping yaitu menyebabkan penurunan kadar Hb dan eritroist mencit jantan yang berbeda bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol

yang hanya diberi air minum. Hal tersebut membuktikan terdapat efek yang merugikan (Sitasiwi & Isdadiyanto, 2017).

Ren (ginjal) menjalankan fungsi vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air di eksresikan keluar tubuh dalam bentuk urin melalui sistem pengumpulan urin. Ginjal merupakan organ utama ekskresi obat. Urin merupakan jalur utama ekskresi bahan toksikan, akibatnya ginjal mempunyai volume aliran darah yang tinggi untuk mengkonsentrasikan toksikan. Melalui urin, ginjal mengekskresikan bahan-bahan yang tidak lagi dibutuhkan oleh tubuh (Tana, et al., 2022).

Ginjal terletak di bagian belakang abdomen atas, di belakang peritoneum, di depan dua iga terakhir, dan tiga otot besar transversus abdominis, kuadratus lumborum, dan psoas mayor. Ginjal dipertahankan dalam posisi tersebut oleh bantalan lemak yang tebal. Kelenjar adrenal terletak diatas kutub masing-masing ginjal. Ginjal terlindung dengan baik dari trauma langsung. Ginjal kanan sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena besarnya lobus hepatis dekstra. Ginjal terdiri atas 3 bagian utama yaitu korteks, medula, dan pelvis. Korteks merupakan lapisan pembungkus ginjal, dan merupakan jaringan yang kuat yang melindungi lapisan dalam ginjal. Korteks terletak diantara renal kapsul dan medulla. Medulla berada dibawah korteks. Bagian ini merupakan area yang berisi 8 sampai 18 bagian berbentuk kerucut yang disebut piramid, yang terbentuk hampir semuanya dari ikatan saluran berukuran mikroskopis. Ujung dari tiap piramid

mengarah pada bagian pusat dari ginjal. Pelvis renalis berada di tengah tiap ginjal sebagai saluran tempat urin mengalir dari ginjal ke kandung kemih. Bentuk pelvis renalis adalah seperti corong yang melengkung di satu sisinya. Pelvis renalis hampir seluruhnya dibungkus pada sisi cekung ginjal, yaitu sinus (Alunat et al., 2014)

Bagian nefron ginjal, merupakan salah satu organ yang sering mendapat dampak dari penggunaan obat. Dampak tersebut tidak hanya pada penggunaan obat konvensional melainkan juga obat tradisional. Ren atau ginjal memiliki sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Kerja ginjal dapat dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut. Obat-obatan yang diekskresikan melalui ginjal dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal karena obat beserta metabolitnya dapat terkonsentrasi di dalam ginjal sehingga menyebabkan kerusakan pada sel-sel ginjal (Ceriana, 2016).

Kerusakan ginjal yang terjadi dapat dilihat dengan adanya penurunan nilai laju filtrasi glomerulus atau peningkatan nilai kreatinin serta kadar ion yang berlebih. Kadar ion natrium yang berlebih menyebabkan hiponatremia, sedangkan kadar ion kalium yang berlebih mengakibatkan hiperkalemia. Kadar normal kalium plasma berkisar antara 3,5–5 mEq/L, kadar kalium lebih dari 5 mEq/L disebut sebagai hiperkalemia. Kadar natrium pada kondisi normal adalah 135 hingga 145 mEq/liter (miliequivalen per liter). Kadar natrium lebih dari 145 mEq/liter, mengalami hiperkalemia. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) yaitu nilai perkiraan laju filtrasi glomerulus yang merefleksikan fungsi ginjal yang dianalisa dari rumus eGFR yaitu $eGFR = (\text{ml}/\text{min per } 1,73\text{m}^2) = 175 \times$

kreatinin plasma- $1.234 \times 0.179 \times 0,79$. Pembagian derajat gangguan fungsi ginjal berdasarkan eGFR dikelompokkan menjadi dua yaitu: 1) normal atau gangguan fungsi ginjal ringan: >60 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ dan 2) gangguan fungsi ginjal sedang-berat: <60 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$. Nilai GFR normal berkisar $90 - 120$ ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ (Dewiasty et al., 2016).

Ekstrak etanol Mimba dapat diberikan melalui oral secara langsung. Oral adalah rute pemberian yang paling umum dan paling banyak dipakai karena ekonomis, paling nyaman dan aman. Ekstrak tersebut dapat juga diabsorpsi melalui rongga mulut (sublingual atau bukal) seperti tablet ISDN (Isosorbide dinitrate). Bentuk sediaan obatnya dapat berupa tablet, kapsul, larutan (solution), sirup, eliksir, suspensi, magma, jel, dan bubuk. Pemberian secara oral juga memiliki kelemahan, diantaranya yaitu bioavailabilitasnya banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor, iritasi pada saluran pencernaan, perlu kerjasama dengan penderita, timbul efek lambat, tidak bermanfaat untuk pasien yang sering muntah, diare, tidak sadar, tidak kooperatif; untuk obat iritatif rasa tidak enak penggunaannya terbatas, obat yang inaktif/ terurai oleh cairan lambung / usus tidak bermanfaat (penisilin G, insulin), tidak terabsorpsi secara optimum, kerja obat oral lebih lambat dan efeknya lebih lama serta tidak dapat menuju tepat sasaran sehingga ekstrak etanol Mimba perlu dialihkan melalui sistem penghantar nanopartikel karena ukurannya sangat kecil (Dewandari et al., 2013).

Sistem penghantar (delivery carrier system) dapat melindungi protein atau makromolekul dari aktivitas enzim dan lingkungan gastrointestinal. Pengembangan sistem penghantaran saat ini berbasis

nanoteknologi untuk menghasilkan nanopartikel. Nanopartikel tersebut dinilai dapat tepat mengenai sasaran yang dituju dikarenakan ukurannya yang sangat kecil sehingga dapat menembus barrier antara darah dan jaringan. Modifikasi nanopartikel dengan cara menggabung dengan molekul target yang ada dipermukaan sel dapat meningkatkan efisiensi pemberian nanopartikel secara oral. Nanopartikel harus dapat berinteraksi dengan baik dengan permukaan jaringan epitel sasaran. Konjugasi antara nanopartikel dengan ligan spesifik yang dapat mengenali reseptor, ataupun dengan cara menggabungkan nanopartikel dengan monoklonal antibodi yang mampu mengenali reseptor spesifiknya yang ada dipermukaan sel target, sehingga dapat menghantarkan senyawa protein yang berada dalam matriks nanopartikel untuk sampai pada sasaran yang tepat (Napsah, 2013).

Partikel berukuran nano memiliki kemampuan memproteksi senyawa aktif, menjaga bioavailabilitas di sistem digesti agar tidak terdegradasi oleh enzim pencernaan, mempertahankan senyawa dalam keadaan stabil, tepat menuju sampai ke sasaran organ yang ditarget, mampu menembus barrier antara darah dan testis (blood testis barrier), dan barrier antara darah dan jaringan (blood brain barrier) mampu menyebabkan timbulnya ROS atau kerusakan organ, serta tidak bersifat toksik karena dikemas dengan kitosan. Kitosan adalah polimer alami yang bersifat biodegradable dan tidak beracun yang berasal dari limbah kulit udang (Crustaceae), kepiting dan rajungan (Crab). Penggunaan kitosan lebih aman dan tidak berefek normal terhadap kesehatan tubuh. Kitosan dapat berfungsi sebagai bahan pengawet karena mempunyai sifat anti bakteri. Penyalut yang digunakan adalah kitosan yang memiliki kemampuan antibakteri sehingga

ekstrak yang disalut dapat dilindungi (Kurniasari & Atun, 2017).

Ukuran nanopartikel mampu untuk menghantar pada sel target, selain itu pengurangan atau pengecilan ukuran partikel akan meningkatkan luas permukaan yang menyebabkan kelarutan tinggi. Peningkatan aktivitas tersebut kemungkinan karena adanya modifikasi sediaan menjadi nanopartikel sehingga memperbaiki sifat fisiknya dan memperluas ukuran partikel sehingga mudah untuk diabsorpsi. Penelitian Fan et al., (2020), membuktikan bahwa efek pemberian nanopartikel adalah peningkatan aktivitas enzim SOD seiring dengan peningkatan dosis nanopartikel, peningkatan aktivitas tersebut kemungkinan karena adanya modifikasi sediaan menjadi nanopartikel. Enzim SOD merupakan enzim antioksidan yang berefek sangat kuat dan merupakan pertahanan tubuh pertama dalam menghadapi radikal bebas. Molekul antioksidan yang berlebihan dalam tubuh, dapat mempercepat kondisi stres oksidatif, yang dapat merusak sel tubuh. Keadaan ini memicu senyawa pro-oksidan. Radikal bebas akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif bila jumlahnya dalam tubuh berlebihan, keadaan ini akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif pada tingkat sel, jaringan hingga organ tubuh yang akan mempercepat terjadinya proses penuaan dan timbulnya penyakit. Di dalam tubuh, radikal bebas dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah perusakan oksidatif terhadap asam lemak tak jenuh berantai panjang (Polyunsaturated Fatty Acid) yang menghasilkan senyawa malondialdehid (MDA). Dengan demikian, MDA dapat digunakan sebagai indeks pengukuran aktivitas radikal bebas dalam tubuh. Tingginya kadar MDA di dalam tubuh dapat disebabkan oleh meningkatnya aktivitas radikal

bebasRadikal bebas dapat menyebabkan stress oksidatif pada ginjal, sehingga ginjal tidak mampu menjalankan fungsinya dalam mengatur tekanan darah dalam tubuh, menghasilkan renin dan eritropoietin serta menyaring darah dan membuang sisa metabolisme tubuh. Eritropoietin (EPO) berfungsi untuk merangsang sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah dan renin berfungsi untuk mengatur tekanan darah. Stres oksidatif dapat menyebabkan kelebihan ion dalam darah yang akan sulit di keluarkan dalam urin, merusak glomerulus yang mengakibatkan penurunan laju filtrasi ginjal (GFR), merusak sel yang menyebabkan penumpukan kreatinin sehingga kadar kreatinin meningkat. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penelitian dilakukan untuk menguji pengaruh sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun mimba terhadap stuktur dan fungsi ren tikus Sprague Dawley jantan.

1.2. Rumusan Masalah

Masalah penelitian yang dirumuskan dalam penelitian ini adalah :

Bagaimana pengaruh pemberian sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur dan fungsi ren yang ditunjukkan dengan perubahan Diameter glomerulus, Diameter Kapsula Bowman Bobot ren, Kadar Kreatinin dan Kadar MDA pada tikus Sprague Dawley jantan?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

Menguji pengaruh pemberian sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur dan fungsi ren yang ditunjukkan dengan perubahan diameter glomerulus, tebal Kapsula Bowman, Bobot ren, Kadar

Kreatinin dan Kadar MDA pada tikus Sprague Dawley Jantan.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian sediaan nanopartikel ekstrak etanol daun mimba terhadap struktur dan fungsi ren yang ditunjukkan dengan perubahan diameter glomerulus, Diameter Kapsula Bowman Bobot ren, Kadar Kreatinin dan Kadar MDA tikus Sprague-Dawley.

