

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) merupakan salah satu tanaman herbal asli India yang penyebarannya meliputi wilayah Asia Tenggara, Asia Selatan, Amerika, Malaysia, Pakistan, Thailand, dan Indonesia (Li'aini dkk., 2021). Tanaman ini termasuk anggota famili Meliaceae yang bermanfaat dalam terapi penyembuhan berbagai penyakit. Tanaman mimba telah terbukti secara empiris untuk pengobatan tradisional oleh masyarakat secara turun temurun. Bukti empiris dari masyarakat memberikan tantangan kepada perkembangan penelitian untuk mengidentifikasi dan menguji senyawa-senyawa yang terkandung dalam tanaman herbal. Penelitian terkait tanaman herbal bertujuan untuk menggali informasi lebih dalam terkait kemungkinan efek samping terhadap organ tubuh (Yulina, 2017).

Mimba mengandung banyak senyawa bioaktif pada hampir semua bagian tumbuhannya, seperti flavonoid, nimbin, nimbidin, azadirachtin, nimbolida, limonoid, salanin, triterpenoid, dan fenol. Kandungan senyawa bioaktif tersebut menjadikan ekstrak mimba memiliki potensi yang luas sebagai antimikroba, antijamur, anti-inflamasi, anti-kanker, imunomodulator, dan antioksidan (Hemdan *et al.*, 2023). Beberapa senyawa bioaktif mimba memiliki sifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan struktur ginjal (Kupradinun *et al.*, 2013).

Saponin merupakan salah satu metabolit sekunder yang terdapat dalam ekstrak mimba memiliki efek toksik yang dapat mempengaruhi ginjal.

Senyawa saponin menyebabkan hemolisis dengan cara mempengaruhi lipid bilayer pada protein membran dari sel darah merah sehingga meningkatkan permeabilitas sel darah merah menyebabkan adanya hemoglobin bebas dalam plasma. Hemoglobin bebas tidak stabil diekskresikan melalui ginjal dan terakumulasi di ginjal menjadikan radikal bebas (Ayuningtyas dkk., 2015).

Mimba juga mengandung senyawa antioksidan yaitu flavonoid yang dapat menangkal radikal bebas dengan cara *direct radical scavenging* (Harton dan Prabowo, 2018) yaitu rantai hidroksil dari antioksidan berikatan dengan rantai reaktif dari radikal bebas sehingga radikal bebas menjadi bentuk yang lebih stabil (Arief dan Widodo, 2016). Tandi dkk. (2017) dalam penelitiannya menyatakan bahwa senyawa antioksidan berupa flavonoid pada mimba dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus yang dapat merangsang ginjal untuk meningkatkan urinasi sehingga apabila terdapat zat nefrotoksik yang masuk ke ginjal dapat dikeluarkan dengan cepat.

Zat toksik dalam jumlah besar tidak dapat didetoksifikasi oleh hepar kemudian diteruskan ke sirkulasi sistemik. Zat toksik dalam sirkulasi berdampak buruk pada aliran darah ginjal. Tingginya aliran darah ke ginjal menyebabkan zat toksik dalam sirkulasi dikirim ke ginjal kemudian menumpuk dan menyebabkan kerusakan ginjal. Kerusakan ginjal ditandai dengan degenerasi dan sel nekrotik. Degenerasi ditandai dengan menyempitnya lumen akibat pembengkakan sel epitel tubulus. Sel nekrotik memiliki inti sel yang mengkerut, memadat, berwarna hitam, menghilangnya kromatin inti, robek, hingga pucat (Situmorang and Ilyas, 2019).

Ginjal merupakan salah satu organ tubuh yang rentan terhadap zat toksik. Letak ginjal yaitu di bagian retroperitoneal pada daerah lumbal superior. Ciri-cirinya berwarna merah, berbentuk seperti kacang merah dengan konsistensi yang kenyal. Fungsi ginjal diantaranya untuk menjaga keseimbangan cairan tubuh dan menyaring serta membersihkan darah (Ichsan dkk., 2022). Ginjal terdiri atas korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. Ginjal mempunyai nefron dan pembuluh darah kecil atau kapiler yang berfungsi untuk memetabolisme racun atau zat toksik dalam darah (Zainuddin dkk., 2022).

Septiva dkk. (2019) dalam penelitiannya menyatakan bahwa paparan ekstrak etanol daun mimba terhadap ginjal mencit betina selama 21 hari masih tergolong aman sebagai obat tradisional. Pemberian ekstrak etanol daun mimba selama 21 hari tidak mempengaruhi keseimbangan air pada tubuh hewan uji. Paparan bahan uji dengan dosis 14 mg/kgBB menunjukkan penurunan rerata diameter kapsula Bowman dan peningkatan rerata diameter glomerulus. Purba dkk. (2021) menyatakan bahwa zat toksik menyebabkan pembengkakan glomerulus akibat respon peradangan. Kerusakan glomerulus mengakibatkan terganggunya sistem vaskular peritubular sehingga merusak tubulus ginjal. Rusaknya tubulus ginjal mengakibatkan peningkatan tekanan intra glomerulus sehingga terjadi atrofi glomerulus.

Penelitian lainnya oleh Ervina dan Sukarjati (2017) menunjukkan bahwa paparan ekstrak daun mimba pada mencit jantan pada dosis 50 mg/kgBB dapat merusak tubulus proksimal pada jaringan ginjal karena

akumulasi zat toksik pada tubulus. Tubulus memiliki lapisan epitel yang lemah dan mudah bocor sehingga rentan rusak karena keberadaan zat toksik. Kerusakan tubulus proksimal juga mempengaruhi tubulus distal yang menjadi tempat pemekatan urin.

Pemberian obat secara oral melalui *tractus digestivus* menuju ginjal melewati serangkaian proses farmakokinetik dan farmakodinamik. Farmakokinetik adalah penghantaran obat di dalam tubuh melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Obat akan diserap oleh dinding usus, disalurkan oleh darah ke hepar, dan masuk ke sistem sirkulasi sistemik. Obat mengalami metabolisme dan eliminasi oleh hepar serta diekskresikan oleh ginjal. Tubuh kemudian merespon obat yang masuk, dikenal dengan farmakodinamik (Gayatri, 2021).

Sediaan obat yang masuk melalui oral diserap lebih cepat ataupun lebih lambat karena pengaruh berbagai faktor diantaranya adalah ukuran partikel obat, dan bentuk partikel (Djarami, 2023). Ukuran dan bentuk partikel yang cukup besar dapat menghambat penyerapan obat ke sel target karena ketidakmampuan partikel obat untuk menembus jaringan. Upaya yang dapat digunakan untuk meningkatkan kemampuan partikel obat menembus membran dan menuju sel target dengan baik yaitu dengan pembentukan senyawa nanopartikel.

Pengemasan menggunakan nanopartikel bertujuan meningkatkan penyerapan obat dengan mengontrol ukuran partikel, sifat permukaan, dan pelepasan zat aktif dalam mencapai sel target secara spesifik, menjaga obat

dari degradasi, dan mengurangi efek samping dari obat. Nanopartikel dibuat dengan ukuran molekul kurang dari 1000 nm. Prinsip penghantaran obat dengan nanopartikel yaitu dengan penyisipan obat ke dalam matriks nanopartikel. Salah satu matriks nanopartikel yang dapat digunakan adalah kitosan (Ahdyani dkk., 2020).

Kitosan merupakan polisakarida alami dari dinding sel jamur, eksoskeleton serangga, kerang, ikan, dan udang. Kitosan merupakan polimer kationik yang memiliki sifat biokompatibel, bioaktif, pengkelat, antibakteri, dan *biodegradable*. Sifat biokompatibel kitosan diperoleh karena kemampuannya berinteraksi secara ionik dengan asam sialat pada membran usus sehingga cocok digunakan sebagai penghantar obat secara oral (Putri dkk., 2023). Pembentukan senyawa nanopartikel menggunakan natrium tri-poli-fosfat (NaTPP) sebagai agen ikatan silang (Yanat and Schroën, 2021). Pembentukan nanopartikel kitosan dilakukan dengan metode gelasi ionik yang prosesnya sederhana dan mudah dikontrol (Samudra dkk., 2021).

Penelitian Zulfa dkk. (2014) membuktikan bahwa sediaan nanopartikel kitosan ekstrak etanol rosela dengan formulasi (ekstrak etanol rosela: kitosan: NaTPP) 2: 1: 0.1 meningkatkan aktivitas antioksidan pada tikus galur Sprague Dawley hiperkolesterol. Sediaan nanopartikel dapat memperbaiki sifat fisik dan ukuran partikel sehingga mempermudah penyerapan. Penelitian lainnya oleh Gredi dkk. (2017) menunjukkan bahwa sediaan nanopartikel kitosan ekstrak etanol daun pepaya dengan formulasi (ekstrak etanol daun pepaya: kitosan: NaTPP) 1: 6: 1 dapat meningkatkan

efek analgetik dibandingkan dengan bentuk sediaan ekstrak etanol daun pepaya pada mencit jantan.

Simbolon *et al.* (2022) dalam penelitiannya terhadap tikus Sprague Dawley jantan membuktikan bahwa pengemasan ekstrak etanol daun mimba dalam bentuk nanokitosan dapat menghantarkan senyawa bioaktif mimba ke sel hepar dan meminimalkan kerusakan hepar akibat komponen toksiknya. Lahamendu dkk. (2019) menyatakan bahwa tikus putih jantan dan betina memiliki metabolisme yang berbeda. Tikus putih betina mengalami siklus estrus yang dapat memberikan perbedaan respon fisiologis tubuh terhadap bahan uji. Perbedaan galur juga mempengaruhi respon fisiologis tubuh terhadap bahan uji. Tikus putih galur Wistar lebih sensitif apabila digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan metabolisme tubuh karena memiliki kemampuan metabolisme yang relatif cepat.

Uraian latar belakang yang telah dipaparkan menjadi dasar untuk dilakukan penelitian tentang pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM) pada ginjal tikus putih galur Wistar betina. Penelitian ini mengamati struktur mikroanatomi ginjal tikus putih galur Wistar betina setelah paparan sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM). Variabel pengamatan meliputi bobot ginjal, diameter glomerulus, diameter kapsula Bowman, tebal ruang Bowman, diameter tubulus proksimal, diameter tubulus distal, konsumsi minum, dan gambaran struktur mikroanatomi ginjal.

1.2. Rumusan Masalah

Permasalahan yang dirumuskan dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM) pada struktur mikroanatomi ginjal tikus putih galur Wistar betina. Pengaruh sediaan terhadap ginjal diamati melalui perubahan bobot ginjal, diameter glomerulus, diameter kapsula Bowman, tebal ruang Bowman, diameter tubulus proksimal, diameter tubulus distal, dan konsumsi minum.

1.3. Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM) pada struktur mikroanatomi ginjal tikus putih galur Wistar betina. Variabel pengamatan meliputi bobot ginjal, diameter glomerulus, diameter kapsula Bowman, tebal ruang Bowman, diameter tubulus proksimal, diameter tubulus distal, dan konsumsi minum.

1.4. Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan rujukan untuk memberikan informasi ilmiah terkait pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (SNEEDM) pada ginjal. Pengaruh sediaan terhadap ginjal diamati melalui perubahan bobot ginjal, diameter glomerulus, diameter kapsula Bowman, tebal ruang Bowman, diameter tubulus proksimal, diameter tubulus distal, dan konsumsi minum.