

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Ramuan berbahan dasar tumbuhan, hewan, maupun sumber daya yang berada di alam saat ini banyak dimanfaatkan sebagai pengobatan tradisional dengan menjadikannya sebagai obat herbal. Keuntungan menggunakan obat herbal yakni dapat mengobati berbagai penyakit dan memiliki harga yang relatif murah, mudah didapatkan, efek samping lebih sedikit dan sudah dikenal sejak zaman dahulu untuk pengobatan (Lumbessy *et al.*, 2013). Pengolahan obat herbal biasanya dilakukan dengan cara direbus, panggang, tumbuk, rendam, dan digoreng. Cara penggunaannya dengan dioles, diminum, dikumur, dipakai berkeramas, dipakai mandi dan diikat. Pemanfaatan obat herbal yang biasanya digunakan untuk dijadikan obat yakni dalam bentuk simplisia. Simplisia dijadikan bahan alamiah pembuatan obat karena masih belum dilakukan pengolahan apapun selain dikeringkan dan dilanjutkan pada tahap ekstraksi (Sapitri dkk., 2022).

Tanaman Mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) banyak tumbuh secara liar diberbagai daerah di Indonesia tetapi tanaman ini masih belum banyak dimanfaatkan dengan baik. Caldoren *et al.* (2019) menyatakan bahwa setiap bagian dari tanaman mimba (*Azadirachta indica* A. Juss.) memiliki khasiat sebagai obat. Bagian utama tanaman mimba yang dijadikan sebagai simplisia bahan obat kebanyakan terdapat pada organ daunnya. Daun tanaman mimba diekstraksi dengan pelarut etanol untuk selanjutnya dilakukan perlakuan

penelitian menggunakan sediaan nanokitosan. Bagian daun banyak dimanfaatkan karena mudah dalam pengambilan dan pengolahannya, mudah didapatkan, masyarakat menganggap bahwa daun adalah bagian yang paling banyak mengandung zat-zat obat, serta daun mudah diolah karena tekstur lunak serta kandungan air tinggi (Wahidah dan Husain, 2018).

Tanaman mimba memiliki senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, triterpenoid, senyawa fenol, karotenoid, steroid, tanin, dan keton (Irshad *et al.*, 2011). Metabolit sekunder akan menjadi indikator dalam menentukan tanaman mimba tersebut dapat digunakan sebagai tanaman obat dan dipengaruhi oleh tempat tanaman tersebut tumbuh, perlakuan sebelum dan sesudah panen (Handoyo dan Pranoto, 2020). Masyarakat biasa memanfaatkan daun mimba sebagai peningkat nafsu makan, obat untuk penyakit borok, malaria, disentri dan biasa digunakan sebagai antibakteri.

Mimba juga dapat digunakan sebagai bahan anti inflamasi, antiartritik, hipoglikemik, antipiretik, diuretik, antifungi, antibakteri, spemisidal, antimalaria, antitumor, immunomodulatory, hepatoprotektif dan antioksidan (Cahyaningsih dan Yuda, 2020). Kandungan senyawa azadirachtin, salanin, meliantrion (Suryawanshi, 2011). Pankaj *et al.* (2011) menyatakan bahwa senyawa utama nimbidin dapat menjadi toksik sampai dengan konsentrasi tertentu. Senyawa flavonoid juga menjadi salah satu senyawa toksik yang dapat menghambat enzim utama yang digunakan dalam metabolisme obat yakni sitokrom P450, sehingga bioavailabilitas zat toksik meningkat (Ervina dan Sukarjati, 2017).

Hepatosomatik Indeks (HSI) berkaitan dengan bobot tubuh terhadap rasio bobot hepar, hal ini dikarenakan hepar melakukan metabolisme zat makanan yang selanjutnya akan disimpan sebagai cadangan makanan di dalam tubuh untuk melakukan aktivitas fisik, yang kemudian akan mempengaruhi berat tubuh suatu individu (Nindya dkk., 2011). Pemberian ekstrak etanol daun mimba menurut penelitian Sitasiwi dkk. (2018) terbukti dapat meningkatkan berat hepar, namun penelitian Ghimeray *et al.* (2009) menyatakan bahwa pengurangan berat badan hewan dan cacat histopatologis dapat terjadi ketika hewan tersebut diberikan dosis ekstrak etanol daun mimba 200 g/kg BB. Pernyataan ini diperkuat oleh pendapat Hasana dkk. (2019) menyatakan bahwa nilai hepatosomatik indeks mencit dengan pemberian dosis 14 mg/kg BB ekstrak etanol daun mimba selama 21 hari menunjukkan hasil berbeda tidak bermakna.

Hepar menjadi organ utama yang dapat melakukan metabolisme senyawa kimia, terjadi biotransformasi dengan bantuan enzim. Senyawa kimia yang mengandung zat beracun, akan di detoksifikasi pada hepar, hal ini menyebabkan hepar menjadi organ target toksisitas. Hepar yang terus terpapar oleh zat toksik, akan mempengaruhi kenaikan atau penurunan bobot hepar (Harbison *et al.*, 2015). Zat atau bahan toksik yang masuk pada tubuh, terjadi karena proses absorpsi usus yang kemudian dibawa masuk ke dalam hepar melalui vena porta, apabila obat yang masuk kedalam tubuh mengandung zat toksik, akan menunjukkan kerusakan pada hepar. Bahan toksik dapat menyebabkan bermacam-macam jenis toksisitas seperti steatosis (degenerasi

lemak), nekrosis, kolestasis, dan sirosis. Perubahan metabolisme obat akan mengalami perubahan apabila terjadi kerusakan pada hepar, hal ini dapat struktur dan fungsi hepar ikut berubah (Wahyuningtyas dkk., 2018).

Penelitian Afdina (2016) menjelaskan bahwa senyawa herbal yang masuk ke dalam tubuh, akan diserap terlebih dahulu, lalu didistribusikan pada seluruh tubuh, setelah proses distribusi selesai hal yang dilakukan yakni metabolisme dan ekskresi. Khasiat metabolit sekunder pada ekstrak etanol daun mimba dapat menunjukkan perbedaan hasil yang bervariasi pada beberapa penelitian. Penyebab perbedaan khasiat ekstrak tumbuhan kemungkinan karena adanya perubahan struktur senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak tanaman tersebut, serta ukuran partikel yang cukup besar pada ekstrak tanaman sehingga tidak dapat mencapai sel target. Metode efektif perlu digunakan untuk memasukkan senyawa herbal agar tepat sasaran pada tubuh target.

Metode *drug delivery* dengan menggunakan aplikasi nanopartikel dapat menjadi solusinya, metode ini dapat digunakan untuk menghantarkan obat agar tepat sasaran. Pemberian obat menggunakan nanopartikel akan menurunkan efek obat pada jaringan non-target, tetapi meningkatkan efek pada jaringan target (Estuningtyas *et al.*, 2018). Penelitian Ohta *et al.* (2020) membuktikan bahwa nanopartikel dapat menembus *blood-tissue barrier*, sehingga lebih mudah untuk targeting obat. Ukuran nanopartikel yang berkisar antara 10-1000 nm akan meningkatkan keefektifan dalam penghantaran obat, serta meningkatkan *bioavailabilitas*.

Partikel yang biasa digunakan dalam nanopartikel, yakni kitosan. Kitosan memiliki sifat cepat larut dalam air, menyebabkan kitosan memiliki derajat *sweeling* tinggi yang berpotensi untuk menghantarkan dan melepaskan obat dengan baik, tidak beracun, murah, diterima oleh tubuh (biokompatibel), memiliki luas permukaan yang tinggi, serta dapat dijadikan matriks untuk berbagai jenis obat dan ekstrak tanaman sehingga kitosan cocok digunakan sebagai polimer pengemas materi nanopartikel. Kitosan yang dimanfaatkan untuk pembuatan nanopartikel dapat diterima oleh hewan uji dengan pemberian formula berkisar 12.5 – 25 mg ekstrak tanaman dalam 2 ml nanopartikel kitosan (Sonin *et al.*, 2020).

Kupradinun *et al.* (2012) menyatakan bahwa dampak negatif penggunaan mimba diduga dapat menyebabkan kerusakan struktur hati dan ginjal. Penelitian Ervina dan Sukarjati (2017) menyatakan bahwa pemberian dosis 50 mg/kg BB ekstrak etanol daun mimba dapat merusak hepar dan menyebabkan penyakit seperti degenerasi, kongesti, hemoragi, edema, dan radang. Pernyataan ini juga didukung oleh penelitian Kupradinun *et al.* (2012) yang menjelaskan penggunaan ekstrak mimba sebagai kontrasepsi herbal apabila dikonsumsi dalam waktu panjang dapat menyebabkan gangguan pada organ tubuh lain yang diberikan pada dosis tinggi. Berdasarkan latar belakang di atas, maka akan dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efek sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) secara oral terhadap struktur hepar dan hepatosomatik indeks (HSI) tikus strain Sprague-Dawley jantan dan betina.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu:

- 1.2.1. Bagaimana pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) terhadap Hepatosomatik Indeks (HSI) hepar tikus strain Sprague-Dawley jantan dan betina?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan respon struktur hepar tikus strain Sprague-Dawley jantan dan betina setelah pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss)?

1.3. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah:

- 1.3.1. Mengetahui dan menganalisis pengaruh sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) terhadap Hepatosomatik Indeks (HSI) hepar tikus strain Sprague-Dawley jantan dan betina.
- 1.3.2. Mengetahui perbedaan respon struktur hepar tikus strain Sprague-Dawley jantan dan betina setelah pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss).

1.4. Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah:

- 1.4.1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss) terhadap perbedaan respon struktur hepar tikus strain Sprague-Dawley jantan dan betina, yang ditunjukkan

dengan perubahan hepatomatik indeks (HSI) dan diameter hepatosit, sehingga dapat dijadikan acuan referensi untuk penelitian lebih lanjut.

- 1.4.2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada masyarakat tentang efek farmakologis dari pemberian sediaan nanokitosan ekstrak etanol daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss), sehingga menjadi motivasi untuk masyarakat agar dapat lebih mengeksplorasi sumber daya hayati.