

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Zat yang bermanfaat dalam mencegah dan mengobati penyakit, serta mampu mengurangi dampak negatif penyakit pada tubuh disebut sebagai obat (Prabowo, 2021). Doksisiklin merupakan obat golongan antibiotik dari turunan tetrasiklin yang bersifat bakteriostatik. Antibiotik ini dikembangkan pertama kali pada tahun 1966 oleh Pfizer yang dipasarkan dengan merek Vibramycin. Doksisiklin mampu mencegah atau mengobati infeksi bakteri, infeksi saluran pernapasan, infeksi menular seksual, infeksi mata, antraks, amebiasis usus akut, dan diare (Styka dan Savitz, 2020). Doksisiklin dan obat turunan tetrasiklin lainnya digunakan dalam penyembuhan gangguan atau penyakit yang berhubungan dengan peradangan kronis termasuk aneurisma aorta perut, *multiple sclerosis*, gingivitis, dan artritis reumatoid (Clemens *et al.*, 2018).

Obat dapat diberikan melalui berbagai rute, salah satunya adalah oral. Obat yang diberikan secara oral akan dicerna di dalam lambung dan diabsorpsi di usus halus, lalu didistribusikan oleh darah ke seluruh tubuh. Obat akan mengalami metabolisme di hati agar menjadi lebih polar atau lebih larut dalam air sehingga dapat diekskresikan dengan mudah. Hasil sisa metabolisme tersebut akan diekskresikan oleh ginjal melalui urin (Nuryati, 2017). Penggunaan doksisiklin biasanya dimulai dengan dosis awal 200 mg/hari, diikuti dengan dosis pemeliharaan sebanyak 100 mg/hari atau 2x/hari untuk infeksi berat (Holmes dan Charles, 2009).

Pemberian doksisisiklin berkepanjangan dapat menimbulkan gangguan gastrointestinal, fotosensitifitas, reaksi kulit pruritus (Styka dan Savitz, 2020), resiko *oesophageal erosion* (Leggat, 2009), teratogenitas, perubahan warna gigi permanen pada anak di bawah 8 tahun, dan hepatotoksisitas pada wanita hamil (Cross *et al.*, 2015). Doksisisiklin yang dikonsumsi berkelanjutan dapat mengakibatkan efek *adverse drug reaction* pada metabolisme dan biomolekuler tubuh, akibatnya akan terjadi peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (Yuniastuti dkk., 2013). *Reactive oxygen species* (ROS) berperan penting terhadap perkembangan penyakit dan cedera ginjal, seperti nefropati diabetik, cedera ginjal yang berkaitan dengan hipertensi, iskemia-reperfusi (IRI), dan nefropati akibat racun (Ratliff *et al.*, 2016).

Ginjal yang terpapar ROS dalam jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya *acute kidney injury* (AKI). Penyakit tersebut merupakan gangguan fungsi kerja pada ginjal yang ditandai dengan ketidakmampuan ginjal dalam mencapai keseimbangan hidroelektrolit dan ketidakmampuan dalam menetralkan darah dari produk sisa metabolisme (Pratiwi dkk., 2020). Gangguan pada fungsi ginjal juga disebabkan oleh pertambahan umur, riwayat penyakit hipertensi, diabetes melitus (Baroleh dkk., 2019), penyakit kardiovaskuler, dan riwayat keluarga dengan sakit ginjal (Prihatiningsih dan Arifianto, 2017). Kerusakan fungsi ginjal dapat diketahui melalui peningkatan kadar ureum dan kreatinin pada serum darah (Pratiwi dkk., 2020).

Reactive oxygen species (ROS) pada ginjal terbentuk di dalam sel tubulus ginjal dan pembuluh darah, prosesnya terjadi ketika ada tekanan pada

jaringan dan seluler. Sumber utama stres oksidatif pada ginjal berasal dari *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase dan pembentukan ROS mitokondria. *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) menyebabkan terbentuknya superoksida dan memicu pembentukan ROS mitokondria. Produksi superoksida di mitokondria terjadi karena adanya rangsangan patofisiologis, seperti angiotensin II, *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), ligasi integrin, diabetes dan glukosa tinggi, *low density lipoprotein* (LDL) teroksidasi, dan superoksida yang dihasilkan oleh NADPH oksidase. Rangsangan tersebut menyebabkan pembentukan superoksida di mitokondria meningkat, produksi superoksida terjadi di kompleks I dan kompleks III rantai transport elektron mitokondria (Ratliff *et al.*, 2016).

Superoksida ($O_2^{\bullet -}$) diubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) melalui dismutasi dengan bantuan *enzim superoxide dismutase* (SOD). Superoksida akan bertransformasi menjadi hidrogen peroksida dan oksigen singlet (1O_2) di dalam jaringan. Hidrogen peroksida yang berinteraksi dengan radikal lain, seperti logam transisi Fe^{2+} dalam reaksi Fenton akan membentuk radikal hidroksil ($\bullet OH$) yang sangat reaktif (Susilawati, 2021). Hidrogen peroksida memicu peningkatan terhadap pembentukan ROS mitokondria dalam sel ginjal (Ratliff *et al.*, 2016).

Peningkatan produksi ROS yang tidak diimbangi dengan peningkatan antioksidan endogen dapat menyebabkan ketidakseimbangan, kondisi ini dinamakan sebagai stres oksidatif (Prasetyaningsih dkk., 2023). Stres oksidatif menimbulkan berbagai penyakit degeneratif, seperti kanker, diabetes melitus,

aterosklerosis yang merupakan penyebab penyakit jantung koroner ataupun gagal jantung (Berawi dan Agverianti, 2017). Stres oksidatif dapat dicegah atau dihambat melalui pemberian antioksidan. Antioksidan berasal dari dua sumber, yaitu antioksidan endogen yang berasal dari dalam tubuh dan antioksidan eksogen yang berasal dari luar tubuh (Arnanda dan Nuwarda, 2019).

Senyawa antioksidan eksogen dapat ditemukan pada berbagai jenis tumbuhan (Siahaan dkk., 2016). Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai obat karena adanya kandungan antioksidan adalah bunga telang. Bunga telang merupakan tumbuhan yang digunakan sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai penyakit, bagian yang sering digunakan menjadi obat adalah bunga dan daun. Bagian bunga dimanfaatkan untuk menyembuhkan penyakit kulit, mata kelelahan dan merah, sakit tenggorokan, dan sebagai antiracun. Bagian daun digunakan untuk mengatasi keputihan dan menyembuhkan luka kulit yang sudah bernanah (Purba, 2020).

Bunga telang mengandung antioksidan yang meliputi alkaloid, flavonoid, terpenoid, saponin, antosianin, tanin, dan steroid. Kandungan flavonoid dan antosianin pada bunga telang merupakan antioksidan alami yang mampu menangkal terbentuknya radikal bebas (Jelantik dan Cahyaningsih, 2022). Flavonoid mampu menetralkan dan menstabilkan radikal bebas sehingga jaringan yang sehat dan belum terpapar ROS tidak akan rusak (Anwar dan Soleha, 2016). Flavonoid mampu menangkal ROS dengan cara melepaskan ion hidrogen dari gugus hidroksil ('OH) fenolik ketika sedang

bereaksi dengan ROS (Kamilatussaniah dkk., 2015). Lakshmi *et al.* (2014) melakukan analisis terhadap senyawa antioksidan pada bunga telang, hasil penelitian membuktikan bunga telang memiliki kandungan flavonoid sebesar 66 mg (QE)/gm sementara ekstrak daunnya memiliki kandungan sebesar 67,2 mg (QE)/gm. Hasil tersebut menandakan bahwa bunga dan daun telang memiliki kandungan flavonoid yang besar dan berfungsi sebagai antioksidan utama dalam melawan ROS.

Penelitian yang dilakukan terhadap tikus putih yang diinduksi dengan parasetamol dan ekstrak etanol bunga telang menunjukkan adanya penurunan kadar ureum pada darah tikus. Tubuh yang diinduksi dengan parasetamol secara berulang akan mengakibatkan homeostatis menjadi terganggu. Cairan tubuh terutama ion kalsium pada intrasel yang meningkat dapat mengakibatkan kerusakan pada sel. Sel-sel ginjal yang rusak akan mengakibatkan fungsi ginjal terganggu dan kesulitan dalam menyaring ureum sehingga ureum akan terus meningkat. Bunga telang berperan sebagai nefroprotektor yang mencegah kadar ureum meningkat karena induksi parasetamol (Zain dkk., 2021).

Histomorfometri adalah metode yang digunakan untuk mengukur diameter, tebal, panjang, dan lebar suatu sel atau jaringan dengan tujuan untuk mengetahui adanya perubahan bentuk yang terjadi (Putra dkk., 2022). Histomorfometri pada ginjal meliputi pengukuran diameter glomerulus, lebar ruang Bowman, tebal tubulus kontortus proksimal dan distal (Yusuf dkk., 2021).

Peningkatan ROS pada tubuh dapat menyebabkan kerusakan pada sel (Labola dan Puspita, 2017). Kerusakan pada struktur ginjal akibat ROS yang berlebihan kemungkinan dapat diperbaiki dengan antioksidan yang berasal dari pemberian ekstrak etanol bunga telang, untuk melihat struktur ginjal tersebut maka penelitian ini penting untuk dilakukan.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana histomorfometri ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) strain Sprague Dawley setelah pemberian doksisisiklin dan ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.)?

1.3. Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis histomorfometri ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) strain Sprague Dawley setelah pemberian doksisisiklin dan ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.).

1.4. Manfaat

Manfaat penelitian ini, yaitu mampu memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh ekstrak etanol bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) terhadap ginjal tikus yang diberikan doksisisiklin sekaligus dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.