

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki permasalahan kesehatan yang cukup serius. Permasalahan kesehatan ini banyak dijumpai di masyarakat, salah satunya adalah penyakit infeksi. Infeksi merupakan penyakit yang terjadi karena adanya paparan dari bakteri, jamur, atau senyawa kimia yang masuk ke dalam tubuh. Profil Kesehatan Nasional tahun 2019 menyatakan bahwa Indonesia memiliki angka penyakit infeksi (per 100.000 penduduk) yang tergolong cukup tinggi. Penyakit yang tergolong dalam angka paling besar, yaitu tuberkulosis sekitar 193,1 kasus, diare sekitar 1571,9 kasus, dan pneumonia pada balita sekitar 180,4 kasus (Hardhana dkk., 2020).

Penyakit infeksi dapat diatasi dengan menggunakan antibiotik. Jumlah kasus infeksi yang meningkat juga dapat memicu peningkatan penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik memiliki ketentuan tersendiri, baik penggunaan menggunakan resep dokter maupun tanpa resep dokter. Gunawan dkk. (2021) menyatakan bahwa antibiotik yang biasa digunakan untuk mengatasi penyakit infeksi diantaranya ampicilin, kotrimoksazol, kloramfenikol, dan tetrasiklin. Salah satu antibiotik yang digunakan untuk medikasi penyakit infeksi, baik pengobatan penyakit pernapasan, saluran kemih, dan saluran cerna adalah antibiotik tetrasiklin dan senyawa turunannya, yaitu doksisisiklin (Soliman *et al.*, 2015).

Doksisiklin merupakan senyawa antibiotik turunan dari tetrasiklin. Doksisiklin memiliki aktivitas dalam melawan bakteri gram-positif, gram-negatif, serta beberapa protozoa. Penyakit yang dapat disembuhkan dengan antibiotik doksisiklin adalah malaria yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium falciparum* serta filariasis yang disebabkan oleh cacing filaria dan ditularkan melalui nyamuk. Antibiotik doksisiklin memiliki keunggulan dalam peningkatan penyerapan oral yang lebih baik dan waktu paruh serum yang lebih lama dibandingkan dengan turunan tetrasiklin lainnya. Keunggulan doksisiklin ini menjadikan antibiotik yang banyak digunakan oleh masyarakat hingga belahan dunia (Holmes & Charles, 2009).

Antibiotik doksisiklin biasanya diserap setelah pemberian oral di lambung dan intestinum tenue proksimal. Dosis penggunaan doksisiklin umumnya sebanyak 200 mg/kg bb setiap hari dan diikuti dengan dosis pemeliharaan sebanyak 100 mg/kg bb setiap hari. Doksisiklin biasanya diberikan secara oral atau intravena (Holmes & Charles, 2009). Newton *et al.* (2005) menjelaskan bahwa dosis penggunaan doksisiklin yang direkomendasikan sekitar 3 mg/kg bb setiap hari, 100 mg/kg bb setiap 12 atau 24 jam, dan 200 mg/kg bb setiap 24 jam. Holmes & Charles (2009) juga menambahkan bahwa dosis maksimum doksisiklin yang diberikan adalah 300 mg/kg bb setiap hari. Antibiotik doksisiklin dapat bekerja sekitar 18-22 jam dan kadar puncak antibiotik ini terjadi 2-3 jam setelah pemberian secara oral dan 30 menit setelah pemberian secara intravena.

Antibiotik diberikan secara oral melalui saluran pencernaan merupakan metode yang banyak digunakan. Djarami (2021) menjelaskan bahwa proses penyerapan antibiotik dapat diberikan dengan 4 rute, salah satunya rute oral. Antibiotik yang diberikan melalui rute oral akan di absorpsi secara cepat. Obat yang sudah diserap menembus sel-sel epitel penyusun vili akan disalurkan oleh darah menuju hati sebelum metabolisme obat mencapai sirkulasi sistemik. Penyerapan antibiotik doksisisiklin di duodenum bisa mencapai 95% dan didistribusikan melalui organ ekskresi seperti hati, ginjal, dan saluran pencernaan. Proses distribusi tidak menghasilkan metabolit sekunder dan ekskresi terjadi melalui urin dan feses (Navarro-Trivino *et al.*, 2020).

Senyawa doksisisiklin banyak digunakan pada hewan, salah satunya sebagai bahan tambahan dalam pakan dan air minum hewan. Tujuan pemberian senyawa doksisisiklin pada pakan dan air minum hewan mampu menghambat proliferasi sel tumor dan mengurangi ukuran aneurisma atau penyakit penggelembungan di dinding tunika intima pembuluh darah aorta bagian perut pada tikus. Penelitian penggunaan doksisisiklin pada tikus dilakukan oleh Redelsperger *et al.* (2016) yang menjelaskan bahwa pemberian konsentrasi doksisisiklin dikombinasikan dengan durasi pemberiannya, sehingga dapat menghasilkan efek biologis pada hewan. Pemberian doksisisiklin pada pakan dengan dosis sekitar 15 mg/kg setiap hari pada air minum dengan dosis 2 mg/mL dapat menghambat proliferasi sel tumor serta mengurangi ukuran aneurisma perut tikus. Doksisisiklin dapat

menghambat proliferasi sel dan pembentukan koloni di dalam sel hewan mamalia pada konsentrasi 0,2 dan 20 µg/mL.

Doksisiklin memiliki dampak positif, sehingga banyak digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri. Kandungan antitumor, antibakteri, kemampuan menghambat proliferasi sel, invasi, dan metastasis sel kanker pada doksisiklin bisa menjadi salah satu alternatif dalam pengobatan infeksi (Akbarzade *et al.*, 2020). Holmes & Charles (2009) menjelaskan bahwa dampak positif dalam penggunaan doksisiklin dapat mengobati penyakit infeksi, dimulai dari infeksi seksual hingga infeksi riketsia. Efek samping dalam menggunakan doksisiklin dengan dosis yang berlebih akan menimbulkan resistensi antibiotik, sehingga dapat meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang diinisiasi oleh *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang mampu mengaktifkan pertahanan anti oksidatif dalam sel limfosit T. Kadar ROS yang meningkat dapat menyebabkan stres oksidatif dan merusak jaringan.

ROS merupakan jenis molekul oksigen yang sangat reaktif, meliputi radikal hidroksil (OH[•]), peroksida hidrogen (H₂O₂), dan radikal bebas lainnya yang mampu menyebabkan kerusakan dalam pengaturan fungsi vaskuler secara langsung dan terjadi abnormalitas vaskuler yang disebabkan oleh pengaktifan jalur signaling (Susilawati, 2021). Ikrima dkk. (2019) menjelaskan bahwa pada sel-sel vaskuler, ROS dapat dihasilkan oleh beberapa sistem enzim, antara lain *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), oksidasi xantin (XO), dan *uncouple nitric oxide*

synthase (NOS tidak teraktif). Susilawati (2021) juga menambahkan bahwa ROS pada dinding vaskuler juga di produksi secara enzimatis lain, seperti oksidase mitokondrial, siklooksigenase, dan lipoksigenase. ROS secara non enzimatis diproduksi oleh reaksi-reaksi senyawa redoks aktif, seperti semiubiquinone. Kadar ROS yang meningkat akan menghasilkan molekul yang tidak stabil, sehingga menyebabkan terjadi stres oksidatif. Rosi & Djauhari (2017) menjelaskan bahwa ROS atau radikal bebas merupakan molekul oksigen yang bersifat reaktif dan tidak stabil yang dapat meningkatkan reaksi oksidasi, sehingga stres oksidatif. Molekul oksigen yang tidak stabil juga dapat menyebabkan kerusakan membran. Sel akibat proses peroksidasi pada lipid, sehingga menyebabkan pembentukan radikal peroksil yang tidak stabil dan menyerang molekul lipid lain, sehingga mampu mempengaruhi integritas dan permeabilitas membran sel. Kerusakan sel dan jaringan dan proses oksidasi dalam tubuh dapat diatasi dengan menggunakan senyawa antioksidan.

Antioksidan dapat diartikan sebagai senyawa yang bekerja menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas yang reaktif dan membentuk radikal bebas yang tidak reaktif dan tidak stabil. Antioksidan mampu menghambat atau mencegah kerusakan membran sel yang diakibatkan oleh radikal bebas atau ROS. Senyawa ini memiliki nilai terapeutik pada penyakit berbahaya, seperti penyakit kanker, penyakit yang berhubungan dengan kardiovaskuler, dan penyakit degeneratif akibat stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas (Purwanto dkk., 2022).

Sumartini dkk. (2020) menambahkan bahwa antioksidan alami dapat ditemukan pada sayuran yang memiliki kandungan fitokimia, termasuk flavonoid, isoflavon, flavon, antosianin, dan vitamin C. Salah satu tanaman obat yang banyak mengandung senyawa antioksidan adalah tanaman bunga telang.

Bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) merupakan tanaman yang banyak ditemukan dan dimanfaatkan oleh masyarakat, baik dipekarangan rumah ataupun ditepi persawahan/perkebunan dan banyak digunakan dalam pengobatan tradisional. Bagian yang dapat dimanfaatkan bunga telang adalah bagian bunga, daun, dan akar. Purwanto dkk. (2022) menjelaskan bahwa bunga telang memiliki warna ungu-kebiruan yang khas dapat umumnya untuk mengobati masalah urogenital, mengatasi keluhan menstruasi, dan meredakan gejala panas dalam. Unawahi dkk. (2022) juga menambahkan bahwa bunga telang dapat dimanfaatkan dalam produk pangan lokal sebagai pewarna makanan dan minuman. Pewarna dari bunga telang tidak menghasilkan aroma sehingga aman digunakan.

Senyawa fitokimia yang terkandung dalam bunga telang meliputi kandungan antosianin yang berperan sebagai pewarna alami lokal. Bunga telang juga memiliki kandungan flavonoid yang berperan sebagai sumber antioksidan dan dapat dikembangkan dalam industri pangan. Kandungan senyawa aktif yang terdapat pada bunga telang, meliputi glikosida flavonol, kaempferol, glikosida kuersetin dan glikosida myricetin (Angriani, 2019). Senyawa antioksidan yang terkandung dalam bunga telang dapat

menghambat radikal bebas yang ada di dalam tubuh (Purwanto dkk., 2022). Ersawati dkk. (2018) juga menjelaskan bahwa antioksidan dan antibakteri memiliki fungsi untuk meningkatkan kinerja organ dan mencegah kerusakan organ visceral, seperti hati, jantung, paru-paru, dan ventrikulus.

Intestinum tenue merupakan salah satu organ digesti yang memiliki peran penting dalam penyerapan nutrisi. Tiga bagian utama dari intestinum tenue, meliputi duodenum, jejunum dan ileum. Peran penting intestinum tenue adalah untuk absorpsi produk nutrisi, seperti glukosa, asam lemak, dan asam amino (Sariati dkk., 2019). Svihus (2014) menyatakan bahwa bagian intestinum yang memiliki peran penting dalam absorpsi nutrisi adalah duodenum. Duodenum mempunyai peran penting karena sebagian besar nutrisi utama dicerna dan diserap dalam tubuh.

Senyawa doksisisiklin merupakan antibiotik yang memiliki potensi menyebabkan radikal bebas jika dikonsumsi dengan dosis yang tidak tepat. Radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh dapat merusak jaringan struktur organ, sehingga perlu diatasi dengan menggunakan antioksidan untuk dapat menghambat reaksi radikal bebas. Tanaman obat yang memiliki banyak kandungan antioksidan salah satunya adalah bunga telang. Penelitian lain yang dilakukan oleh Anisa dkk. (2022) mengenai pemberian ekstrak etanol bunga telang yang diberi 247 mg/200 g BB yang dilakukan pada tikus putih memiliki potensi mencegah kerusakan organ karena terdapat kandungan metabolit sekunder yang mampu mengganggu reaksi oksidasi dalam sel, melindungi sel dari stres oksidatif, dan meningkatkan kadar antioksidan

dalam tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pemberian ekstrak etanol bunga telang pada tikus putih dengan dosis 90 mg/ekor/hari dalam 2 mL dan 90 mg/ekor/hari dalam 1 mL, serta pemberian doksisisiklin dengan dosis 6 mg/ekor/hari dalam 2 mL dan 60 mg/ekor/hari dalam 1 mL terhadap perubahan struktur mikroanatomi dan histomorfometri duodenum tikus putih jantan.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian doksisisiklin dan ekstrak etanol bunga telang terhadap struktur mikroanatomi dan histomorfometri duodenum tikus meliputi bobot intestinum tenue, diameter lumen duodenum, tebal tunika mukosa duodenum, struktur epitel vili duodenum, dan panjang vili duodenum?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis pemberian doksisisiklin dan ekstrak etanol bunga telang pada struktur mikroanaomi dan histomorfometri duodenum tikus meliputi bobot intestinum tenue, diameter duodenum, tebal tunika mukosa duodenum, struktur epitel vili duodenum, dan panjang vili duodenum.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang didapatkan dalam melaksanakan penelitian ini adalah memberikan informasi ilmiah kepada pembaca mengenai pengaruh pemberian ekstrak etanol bunga telang terhadap struktur mikroanatomi dan histomorfometri duodenum tikus yang meliputi bobot intestinum tenue,

diameter duodenum, tebal lapisan mukosa duodenum yang terdiri dari tunika mukosa, tunika submukosa, tunika muskularis, serta tunika serosa, struktur mukosa dan vili duodenum, dan panjang vili duodenum pada tikus jantan yang telah diinduksi dengan doksisisiklin.