

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit infeksi yang disebabkan oleh patogen merupakan permasalahan kesehatan yang sering ditemui dalam kehidupan sehari-hari. Patogen dapat menginfeksi area tertentu dan berpotensi menyebar dengan cepat. Penyebaran patogen dapat terjadi melalui kontak langsung dengan individu atau melalui media yang telah terkontaminasi (Nufus dan Pertiwi, 2019). Penyakit infeksi dapat menjadi penyebab utama kematian. World Health Organization (WHO) pada tahun 2015 menyatakan bahwa infeksi dari patogen menyebabkan kematian tertinggi di dunia (Wattiheluw dan Natsir, 2021). Pengobatan penyakit akibat infeksi dapat menggunakan antibiotik (Nufus dan Pertiwi, 2019).

Penggunaan antibiotik turunan tetrasiklin seperti doksisisiklin memiliki beberapa sifat ekstra-antimikroba terkait proliferasi sel, metastasis, angiogenesis, invasi, peradangan, dan pertahanan sel (Alexander-Savino *et al.*, 2016). Doksisisiklin memiliki keunggulan dalam mengobati penyakit infeksi, tetapi mempunyai hepatotoksisitas lebih besar dibandingkan jenis tetrasiklin lainnya, maka tidak diberikan dalam jangka panjang pada wanita hamil dan penderita penyakit hati (Wangi dan Sumardika, 2015). Penggunaan berkelanjutan antibiotik dari doksisisiklin dapat berdampak pada lingkungan dan memicu resistensi antibiotik yang perlu diperhatikan dan dikelola. Doksisisiklin memiliki potensi efek racun, seperti penurunan sintesis DNA, penurunan konsumsi oksigen leukosit polimorfonuklear (granulosit) (Cerbo *et al.*, 2019), dan kematian sel

(apoptosis) yang menghasilkan senyawa samping berupa *reactive oxygen species* (ROS) (Alexander-Savino *et al.*, 2016).

Radikal bebas yang ada pada tubuh seperti ROS dapat dicegah atau dihilangkan dengan bantuan antioksidan (Purwanto dkk., 2022). Salah satu tanaman obat yang dapat dikembangkan untuk pemenuhan senyawa antioksidan adalah bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) (Amaliah dan Yuliawati, 2022). Warna ungu-kebiruan yang khas pada bunga telang disebabkan adanya senyawa antosianin, yaitu pigmen warna yang telah diketahui memiliki sifat antioksidan. Bunga telang memiliki kandungan senyawa bioaktif lain, seperti kaempferol, kuersetin, mirisetin (Purwanto dkk., 2022), asam lemak, fitosterol, dan tokoferol. Bunga telang mengandung flavonoid yang berperan dalam membantu pensinyalan sel dengan efek biologis untuk memodulasi jalur sinyal pada sel atau jalur transduksi sinyal (Zain dkk., 2021) serta dapat meningkatkan sistem imun dengan cara meningkatkan interleukin-12 (IL-12) dan proliferasi limfosit. Proliferasi sel limfosit dapat ditunjukkan dengan peningkatan luas diameter pulpa putih dan luas *germinal center* pada limpa (Setiawan dkk., 2021).

Tubuh dilengkapi dengan suatu sistem pertahanan tubuh, yaitu sistem limfatik. Limpa berperan penting dalam koordinasi respons imun dan filtrasi darah serta tempat penyimpanan zat besi untuk dimanfaatkan kembali dalam pembentukan hemoglobin. Limpa merupakan tempat pembentukan limfosit aktif dan antibodi. Sel limfosit yang berperan dalam imunitas spesifik berkumpul dan berproliferasi dalam *germinal center*. Organ limpa akan memberikan respons

masuknya antigen asing ke dalam tubuh berupa penambahan diameter *germinal center* (Bili dkk., 2022).

Limpa memiliki bagian pulpa merah (Hidayati dkk., 2018) dan pulpa putih yang merupakan kumpulan nodus limfatikus. Pulpa putih berfungsi sebagai tempat produksi antibodi dan pematangan dari limfosit T, B, serta makrofag (Setiawan dkk., 2021). Pulpa merah adalah bagian yang terdiri atas sel-sel makrofag, sel-sel plasma, dan unsur-unsur darah lainnya (Hidayati dkk., 2018).

Peningkatan aktivitas dalam sistem kekebalan di limpa dapat diidentifikasi melalui pengukuran diameter pulpa putih limpa. Pulpa putih limpa adalah lokasi pematangan, proliferasi, dan diferensiasi limfosit. Ukuran pulpa putih limpa yang membesar mengindikasikan peningkatan aktivitas sistem kekebalan di limpa (Makiyah dkk., 2014). Bagian parenkim limpa terdapat *germinal center* sebagai tempat pematangan sel limfosit B (Rousdy dkk., 2017). *Germinal center* tidak selalu ditemukan di semua pulpa putih, tetapi kemunculan dan peningkatan ukurannya bergantung pada aktivitas sistem imun. Imunitas spesifik meningkat sejalan dengan penambahan diameter *germinal center* (Hidayah dkk., 2022). Bagian tepi *germinal center* terdapat pembuluh darah arteri *centralis* (Rousdy dkk., 2017).

Struktur organ limpa bisa mengalami gangguan karena berbagai faktor, salah satunya radikal bebas yang berasal dari berbagai senyawa. *Reactive oxygen species* (ROS) adalah jenis radikal bebas yang dihasilkan oleh semua makhluk hidup dalam proses metabolisme normal (Hanadhita *et al.*, 2018). Metabolisme normal memerlukan 1-2% oksigen yang kemudian dikonsumsi oleh sel dan

diubah menjadi radikal oksigen. Mitokondria merupakan tempat penghasil ROS seluler sebesar 90% dari total keseluruhan. ROS berupa anion radikal superoksida ($O_2^{\bullet-}$) diubah oleh superoksida dismutase (SOD) mitokondria menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) (Checa and Aran, 2020) yang selanjutnya dapat bereaksi dengan radikal lain, seperti metal transisi Fe^{2+} (reaksi Fenton) membentuk radikal hidroksil ($OH^{\bullet}$) (Susilawati, 2021). Organ limfoid, termasuk limpa, diyakini dapat mengakumulasi ROS dalam jumlah yang tinggi sehingga mempengaruhi sistem kekebalan dan mengakibatkan kondisi stres oksidatif. Keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan sangat penting untuk mencegah terjadinya peningkatan tingkat stres oksidatif (Hanadhita *et al.*, 2018).

Triajayanti dan Oktarlina (2017) menyatakan bahwa antioksidan dapat melindungi sel dari paparan radikal bebas secara langsung atau antioksidan akan berikatan dengan radikal bebas sehingga terjadi penurunan kemampuan radikal bebas dalam menginduksi sel lainnya dan meningkatkan sel-sel imunitas dengan mengaktifkan berbagai sitokin proinflamasi. Kerja limpa akan terbantu dan hiperplasia pada limpa dapat diantisipasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui histomorfometri limpa tikus putih setelah pemberian doksisisiklin dan ekstrak etanol bunga telang serta kombinasinya yang ditunjukkan dengan pengukuran diameter pulpa putih dan *germinal center*.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana histomorfometri limpa tikus putih yang ditunjukkan dengan pengukuran diameter pulpa putih dan

germinal center setelah pemberian doksisiklin dan ekstrak etanol bunga telang serta kombinasinya.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan pelaksanaan penelitian ini, yaitu menganalisis histomorfometri limpa tikus putih yang ditunjukkan dengan pengukuran diameter pulpa putih dan *germinal center* setelah pemberian doksisiklin dan ekstrak etanol bunga telang serta kombinasinya.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini, yakni

- 1.4.1 Memberikan informasi terkait histomorfometri limpa tikus putih yang ditunjukkan dengan pengukuran diameter pulpa putih dan *germinal center* setelah pemberian doksisiklin dan ekstrak etanol bunga telang serta kombinasinya.
- 1.4.2 Menjadikan pustaka rujukan untuk penelitian selanjutnya.