

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pedada Merah (*Sonneratia caseolaris* L.)

Tumbuhan ini dikenal dengan nama pedada. Nama lainnya yaitu rambai (Banjar), bogem (Jawa), berembang (Malaysia), dan lain-lain. *Sonneratia caseolaris* L. merupakan tumbuhan yang berada pada kondisi lingkungan berkonsentrasi tinggi, sehingga salinitas dapat mempengaruhi pertumbuhan tanaman tersebut. Dalam kondisi lingkungan ini, mangrove dapat menghasilkan senyawa untuk melindungi diri dari kerusakan dalam bentuk antioksidan (Astuti et al., 2021).

Sonneratia caseolaris L. dapat mencapai tinggi sekitar 5 hingga 20 meter, dengan struktur batang yang terdiri dari akar, batang, ranting, daun, bunga dan buah. Batang bervariasi ukurannya dari kecil hingga besar, di ujung batang terdapat ranting yang tumbuh dan menyebar. Daun pedada merah tunggal, berhadapan, bundar telur terbalik atau lonjong, berukuran sekitar 5 hingga 13 cm × 2-5 cm, dengan pangkal berbentuk baji dan ujung membulat atau tumpul (Audah et al., 2022). Tangkai daunnya pendek dan berwarna kemerahan. Buah berbiji banyak berbentuk bola pipih, hijau, 5-7,5 cm diameternya dan tinggi 3-4 cm terletak di atas taju kelopak yang hampir datar. Daging buahnya kekuningan, masam asin, dan berbau busuk.



Gambar 1. Daun Pedada Merah (*Sonneratia caseolaris* L.) Dokumentasi Pribadi (2024) dan Buah Pedada Merah (*Sonneratia caseolaris* L.) Sumber: Afriansyah et al., (2019).

2.2 Kandungan Kimia Pedada Merah dan Antioksidan

Mangrove memiliki banyak manfaat yang berhubungan langsung dengan kehidupan manusia di bumi, mulai dari manfaat ekologis hingga menjadi sumber makanan di mana ekstrak dan bahan baku dari tanaman mangrove telah digunakan oleh masyarakat pesisir untuk tujuan pengobatan alami. Masyarakat memanfaatkan tanaman mangrove sebagai obat tradisional karena memiliki

potensi bioaktif yang sangat tinggi, salah satu kandungan dalam tanaman ini dapat digunakan sebagai antioksidan (Spalding et al., 2010).

Pada penelitian Nurdia (2017), menyatakan bahwa isolat daun pedada merah (*Sonneratia caseolaris* L.) dengan menggunakan pelarut etanol 96% mempunyai potensi aktivitas penangkal radikal bebas yang sangat tinggi dibandingkan ekstrak n-heksana, etil asetat dan air dengan metode DPPH dengan nilai IC_{50} 45,85 ppm. Berdasarkan hasil penelitian Howladeret et al. (2012) yang menguji ekstrak etanol daun pedada merah dengan 1,1-difenil-2 picrylhydrazyl (DPPH) didapatkan bahwa ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan dengan IC_{50} 68 ppm ($\mu\text{g/ml}$). Daun pedada merah mengandung senyawa terpenoid (Yulianis, 2015), senyawa tanin dan saponin (Howladeret et al., 2012), senyawa fenol, steroid, dan flavonoid yang dapat digunakan sebagai antioksidan alami yang mampu menghambat radikal bebas dalam tubuh manusia (Nurdia, 2017).

Senyawa antioksidan semakin mengembangkan penggunaannya di sektor pangan dan kesehatan. Pada bidang pangan, antioksidan dapat berperan sebagai bahan pengawet, sedangkan pada bidang kesehatan senyawa antioksidan memegang peranan yang sangat penting. Senyawa antioksidan telah terbukti secara ilmiah dapat mengurangi risiko penyakit kronis, seperti kanker, dan jantung. Mekanisme kerja senyawa antioksidan dalam pencegahan penyakit kronis didasarkan pada penangkapan radikal bebas dalam tubuh (Prakash, 2001).

2.3 Anemia

Anemia merupakan suatu kondisi ketika sel darah merah atau hemoglobin dengan jumlah kurang dari nilai normal. Kondisi anemia pada saat terjadi penurunan jumlah masa eritrosit (*red cell mass*) yang ditunjukkan oleh nilai kadar hemoglobin <11 g/dl (Organization, 2017). Sel darah merah yang sedikit dapat menurunkan kemampuan darah untuk mendistribusikan oksigen ke berbagai organ tubuh, dengan demikian kejadian anemia yang tidak terkontrol dapat menjadi ancaman bagi manusia. Paparan bahan kimia, termasuk bahan obat-obatan dapat dikaitkan dengan kerusakan sel darah merah selama terapi. Dalam keadaan normal, kadar hemoglobin dalam darah berkisar 13 hingga 18 g/dL untuk pria, sedangkan untuk wanita adalah 12 hingga 16 g/dL. Jumlah eritrosit normal diantara $4,4-5,6 \times 10^6$ sel/ mm^3 untuk pria dan $3,8-5,0 \times 10^6$ sel/ mm^3 untuk wanita (Kemenkes, 2011).

Menurut Masrizal (2007) secara morfologis anemia dapat diklasifikasikan menurut ukuran sel dan hemoglobin yang dikandungnya:

1. Makrositik

Anemia makrositik merupakan anemia yang memiliki karakteristik MCV (*Mean Corpuscular Volume*) yang bisa disebut dengan nilai laboratorium yang mengukur ukuran dan volume rata-rata sel darah merah di atas 100 fL (Oehadian, 2012). Pada anemia makrositik ukuran sel darah merah meningkat seperti halnya jumlah hemoglobin per sel.

Ada dua jenis anemia makrositik yaitu:

- 1) Anemia megaloblastik terjadi kekurangan vitamin B12, asam folat dan gangguan sintesis DNA.
- 2) Anemia non megaloblastik terjadi percepatan eritropoiesis (proses produksi darah merah di sumsum tulang dan meningkatnya luas permukaan membran (Masrizal, 2007).

Penyebab dari anemia makrositik terjadi adanya peningkatan MCV yang merupakan karakteristik retikulosit normal. Keadaan yang menyebabkan peningkatan retikulosit memberikan gambaran peningkatan MCV. Metabolisme asam nukleat abnormal pada prekursor sel darah merah (defisiensi folat atau kobalamin, obat-obat yang mengganggu sintesis asam nukleat seperti Zidovudine dan hidroksiurea). Anemia makrositik juga dapat disebabkan oleh adanya gangguan maturase sel darah merah (sindrom mieoldisplasia, leukemia akut), penyakit alkohol, penyakit hati, dan hiporoidisme (Oehadian, 2012). Gejala lain dari anemia ini yaitu buta warna tertentu termasuk warna kuning dan biru, luka terbuka dilidah atau lidah seperti terbakar, penurunan berat badan, warna kulit menjadi lebih gelap, dan mengalami penurunan fungsi intelektual.

2. Mikrositik

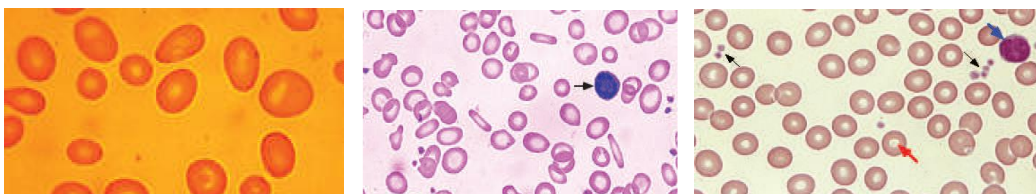
Anemia mikrositik adalah anemia yang ditandai dengan sel darah merah kecil (MCV kurang dari 80 fL). Anemia ini biasanya dikaitkan dengan penurunan kadar hemoglobin dalam eritrosit. Penurunan MCH (*Mean Concentration Hemoglobin*) dan MCV, akan menyebabkan munculnya gambaran mikrositik hipokrom pada apusan darah tepi (Oehadian, 2012). Penyebab anemia mikrositik hipokrom antara lain berkurangnya Fe: anemia defisiensi Fe, anemia penyakit kronis/anemia inflamasi, defisiensi tembaga, berkurangnya heme sintesis menyebabkan keracunan logam, anemia sideroblastik kongenital, penurunan sintesis globin dalam bentuk talasemia dan hemoglobinopati (Oehadian, 2012).

3. Normositik

Anemia normositik memiliki MCH normal (antara 80-100 fL). Anemia normositik memiliki ukuran sel darah merah yang tidak berubah, hal ini disebabkan kehilangan darah yang parah, meningkatnya volume plasma secara berlebihan, penyakit-penyakit hemolitik, gangguan endokrin, ginjal, dan hati

(Oehadian, 2012). Anemia normositik terdiri dari beberapa jenis, seperti anemia hemolitik, anemia sel sabit, dan anemia aplastik. Anemia hemolitik terjadi ketika sel darah merah dihancurkan terlalu cepat dimana umur normal sel darah merah adalah 120 hari. Pada anemia hemolitik umur sel darah merah lebih pendek sehingga sumsum tulang yang memproduksi sel darah merah tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh akan sel darah merah (Proverawati, 2011). Anemia hemolitik terbagi menjadi dua yaitu anemia hemolitik intrinsik dan ekstrinsik. Anemia hemolitik intrinsik sel darah merah terjadi adanya kelainan membran (Sfeorositosis hereditas), kelainan enzim (defisiensi G6PD), kelainan hemoglobin (penyakit *sickle cell*). Anemia hemolitik ekstrinsik dapat disebabkan oleh imunitas, autoimun (obat virus, terkait kelainan limfoid, idiopatik) alloimun (reaksi transfusi akut dan lambat) mikroangiopati (purpura tromboisitopenia trombotik), sindrom hemolitik uremic), infeksi (malaria), dan bahan kimia (bisa ular) (Oehadian, 2012). Anemia normositik juga mencakup penyakit anemia sel sabit (*Sickle cell anemia*) yang merupakan penyakit bawaan yang ditandai dengan sel darah merah berbentuk sabit, kaku, dan anemia hemolitik kronik. Pada penyakit ini, sel darah merah mengandung hemoglobin (protein pengangkut oksigen) yang bentuknya tidak normal, sehingga mengurangi jumlah oksigen dalam sel dan menyebabkan sel berbentuk sabit. Sel sabit akan menyumbat dan merusak pembuluh darah internal yang lebih kecil seperti limpa, ginjal, otak, tulang dan organ lainnya serta menyebabkan kurangnya pasokan oksigen ke organ-organ tersebut. Sel sabit ini rapuh dan dapat pecah pada saat melewati pembuluh darah yang dapat menyebabkan kerusakan organ atau bahkan kematian (Proverawati, 2011).

Anemia aplastik merupakan jenis anemia yang berbahaya, karena diketahui dapat mengancam jiwa. Anemia aplastik terjadi ketika sumsum tulang tempat sel darah merah diproduksi menjadi rusak. Kejadian anemia aplastik menyebabkan menurunnya produksi sel darah (eritrosit, leukosit, dan trombosit). Anemia aplastik juga disebabkan oleh bahan kimia, obat-obatan, virus, dan berhubungan dengan penyakit lain (Proverawati, 2011). Berdasarkan Gambar 2. yang merupakan tampak mikroskopis dari jenis-jenis anemia, seperti anemia makrositik, mikrositik, dan normositik.



Gambar 2. Tampak Mikroskopis Jenis Anemia *Sumber:* Oehadian (2012).

2.3.1 Patofisiologi Anemia

Faktor yang mempengaruhi kadar hemoglobin didalam darah yaitu usia, aktivitas, jenis kelamin, makanan, merokok, dan penyakit penyerta. Anemia memiliki 3 mekanisme utama: organisme penyebab anemia adalah hancurnya sel darah merah, kehilangan darah yang banyak, dan turunnya produksi sel darah merah. Anemia menimbulkan gejala klinis berupa rasa lelah, pusing, sesak nafas, jantung berdebar-debar serta warna pucat pada konjungtiva dan telapak tangan. Kondisi anemia dalam tubuh terjadi jika kadar eritrosit hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), dan sel darah merah per satuan volume terlalu rendah dibandingkan dengan parameter darah pada referensi. Penyebab utama anemia seringkali disebabkan oleh kekurangan zat besi, yang disebut anemia defisiensi zat besi. Hal ini terjadi ketika tubuh tidak memiliki cukup zat besi untuk membentuk sel darah merah baru. Indikator anemia defisiensi zat besi akan meliputi munculnya eritrosit hipokromikrositer, penurunan kadar serum besi, transferrin, dan peningkatan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) (Masrizal, 2007).

Gejala anemia terbagi menjadi dua, yaitu anemia defisiensi besi tidak khas dan gejala anemia defisiensi besi yang khas. Anemia defisiensi zat besi tidak khas hampir sama dengan anemia pada umumnya yaitu cepat lelah, atau keletihan akibat kurangnya cadangan oksigen dalam jaringan otot sehingga metabolisme otot terganggu; sakit kepala dan pusing sebagai kompensasi otak kekurangan oksigen karena daya angkut hemoglobin berkurang; susah bernapas, sesak napas juga merupakan gejala dimana tubuh membutuhkan oksigen lebih banyak lagi sebagai kompensasi pernapasan yang cepat; palpitasi, yaitu jantung berdetak lebih cepat diikuti peningkatan denyut nadi; dan pucat pada wajah, telapak tangan, kuku, mukosa mulut, dan konjungtiva (Tarwoto, 2007).

Sel penghilang feritin jaringan akan menghasilkan konsentrasi feritin serum yang rendah. Feritin merupakan protein yang menyimpan zat besi dalam tubuh. Kadar feritin serum dapat menggambarkan status simpanan zat besi jaringan. Kadar feritin rendah akan menunjukkan bahwa orang tersebut dalam kondisi anemia gizi jika kadar feritin serumnya <12 ng/ml. Kadar feritin serum normal tidak selalu menunjukkan status zat besi normal. Status zat besi yang turun terlebih dahulu diikuti oleh kadar feritin. Diagnosis anemia zat gizi ditentukan dengan tes skrining dengan cara mengukur Hb, Hematokrit (Ht), volume sel darah merah (MCV), konsentrasi Hb dalam sel darah merah (MCH) dan MCHC dengan batas bawah 95% (Dallman, 1990).

2.3.2 Pengobatan Anemia

Upaya yang dilakukan dalam pencegahan dan penanggulangan anemia dapat dilakukan dengan pengobatan secara farmakologis dan non farmakologis. Pengobatan secara farmakologis dengan mengkonsumsi suplementasi tablet Fe, dan vitamin C. Mengubah kebiasaan pola makanan dengan menambahkan makanan yang memfasilitasi penyerapan zat besi, seperti menambahkan vitamin C. Upaya mencegah dan mengatasi anemia dapat mengkonsumsi tablet penambah darah, namun mengkonsumsi tablet penambahan darah juga dapat menimbulkan berbagai efek samping. Efek samping mengkonsumsi tablet Fe dapat menimbulkan seperti mual, muntah, kram lambung, dan nyeri ulu hati. Akibat efek tersebut membuat tablet Fe kurang diminati oleh masyarakat. Tablet penambah darah (Fe) ini juga biasanya hanya diformulasikan untuk mengatasi anemia defisiensi zat besi (Masrizal, 2007).

Pengobatan secara farmakologis pada penelitian ini menggunakan kapsul inbion yang merupakan suplemen sebagai tambahan untuk mengatasi anemia yang disebabkan oleh kekurangan zat besi. Inbion mengandung Ferrous gluconate, manganese sulfate, copper sulfate, vitamin C, folic acid, vitamin B, dan sorbitol. Kandungan inbion memiliki kemampuan untuk meningkatkan kesehatan darah, mendukung pembentukan sel darah merah, dan membantu penyerapan serta metabolisme zat gizi. Efek samping dari inbion juga dapat menyebabkan konstipasi, pemakaian B6 dalam waktu yang lama dapat menyebabkan sindrom neuropati, mual, muntah, dan reaksi alergi hingga syok anafilaksis.

Dalam penelitian ini pengobatan tradisional yang dilakukan menggunakan ekstrak daun pedada merah (*Sonneratia caseolaris* L.) yang memiliki potensi sebagai bahan pengobatan anemia hemolitik. Anemia hemolitik merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan kerusakan sel darah merah yang berlebihan akibat adanya stress oksidatif yang menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Daun pedada merah menunjukkan adanya kandungan yang efektif dalam menentralkan ROS dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif tersebut. Hal ini adanya kandungan antioksidan yang dapat menghambat reaksi oksidasi dan mempunyai kemampuan untuk mencegah bahkan mengurangi tingkat kerusakan yang terjadi pada sel (Nusaibah et al., 2022).

2.4 Hewan Model

Mencit merupakan salah satu hewan yang sering digunakan untuk percobaan. Penggunaan mencit sebagai hewan model laboratorium sekitar 40%. Mencit banyak digunakan sebagai hewan laboratorium karena memiliki kelebihan seperti siklus hidup yang relatif pendek, jumlah keturunan per kelahiran banyak, variasi karakter yang luas, mudah ditangani, serta karakteristik produksi dan reproduksinya mirip dengan mamalia lain, seperti sapi, kambing, domba, dan babi (Nugroho, 2018).

Mencit sering digunakan dalam penelitian biologi, genetika, toksikologi, patologi, hispatologi, dan pada bidang lain. Mencit memiliki ukuran yang relative kecil dengan Panjang tubuh 7-10 cm ini tidak termasuk Panjang ekor. Hewan ini dapat ditemui di seluruh dunia dan dapat hidup diberbagai habitat, mencit memiliki siklus hidup yang cepat dengan masa hidup yang relative singkat, mencit juga dapat bereproduksi dengan cepat dan memiliki jumlah keturunan yang banyak. Mencit termasuk hewan omnivore yang dapat mengkonsumsi segala jenis makanan termasuk biji-bijian, buah-buahan, serangga, dan makanan lainnya (Khairani et al., 2024).



Gambar 3. *Mus musculus* L. Sumber: Khairani et al., (2024).

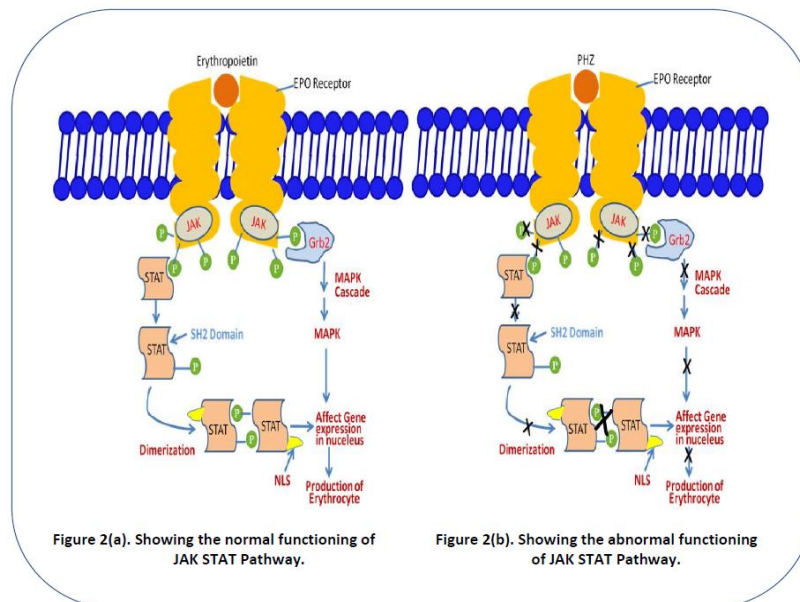
Mencit (*Mus musculus* L.) yang berjenis kelamin jantan lebih sering digunakan untuk penelitian laboratorium karena mencit jantan aktif dalam beraktivitas (Oktiansyah, (2015) dalam Yusuf et al., 2022). Pemilihan jenis kelamin jantan lebih didasarkan pada pertimbangan bahwa mencit jantan tidak memiliki hormon estrogen, hanya dalam jumlah yang relatif sedikit, dan status hormonal pada mencit jantan lebih stabil dari pada mencit betina, karena mencit betina dapat mengalami perubahan kondisi hormonal pada kondisi periode tertentu. Periode seperti siklus estrus, kehamilan dan menyusui yang dapat mempengaruhi kondisi psikologis hewan yang diuji. Tingkat stress pada mencit betina juga lebih besar dari pada mencit jantan yang dapat mengganggu pengujian (Ariyanti et al., 2007). Secara umum mencit dikatakan anemia apabila kadar hemoglobinnya dibawah 10,7g/dL, hal ini dikarenakan hemoglobin normal

pada mencit adalah 10,7-11,5 g/dL (Heryanita et al., 2018), sedangkan menurut penelitian terdahulu oleh Utami et al., (2020) kadar hemoglobin pada mencit jantan yaitu berkisar 10,9-16,3 g/dL.

2.5 Fenilhidrazina (PHZ)

Pada penelitian ini menggunakan induksi anemia menggunakan Fenilhidrazina (PHZ). Fenilhidrazina/ PHZ (Hidrazin-benzena) merupakan senyawa kimia yang dikarakterisasi oleh Herman Emill Fischer pada tahun 1895. Fenilhidrazina digunakan untuk induksi anemia eksperimental pada hewan, PHZ bertindak sebagai menurunkan kadar hemoglobin, jumlah RBC (*Red Blood Cell*) dan PCV (*Packed Cell Volume*) sedangkan meningkatkan MCV (*Mean Cell Volume*), MCH (*Mean Cell Hemoglobin*), MCHC (konsentrasi hemoglobin korpuskular rata-rata) dan ekstrasmedular hematopoiesis di limpa hati (Unami et al., 1996).

Fenilhidrazina menginduksi anemia hemolitik untuk mengetahui respon regeneratif eritropoietin (EPO) atau dapat disebut dengan hormon yang mengatur produksi sel darah merah di sumsum tulang melalui studi klinis, patologis dan morfologi. Fenilhidrazina diserap melalui inhalasi, oral dan dermal. Hemotoksikan PHZ dapat menyebabkan stress oksidatif dalam eritrosit yang mengakibatkan oksidasi dari oksihemoglobin yang mengarah pada pembentukan methemoglobin yang kemudian diubah menjadi hemikrom ireversibel sehingga menyebabkan presipitasi hemoglobin dalam bentuk badan Heinz (Rifkind et al., 1965). Berdasarkan literatur penyebab lain dari PHZ juga dapat dilihat dari produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang merupakan molekul oksigen reaktif. Peningkatan pembentukan ROS yang menyebabkan stres oksidatif akan menimbulkan berbagai kerusakan hati, yang merupakan target utama dari ROS (Lin et al., 2013). Stres oksidatif yang terjadi pada sel darah merah akan mengakibatkan kadar eritropoietin menurun dan mengganggu sintesis Hb (Yuningsih, 2007). Akibat stress oksidatif, integritas sel darah merah juga dapat melemah, karena sel darah merah menjadi sensitif dan mudah lisis (Zukifli et al., 2014). Fenilhidrazina juga dapat menimbulkan kerusakan protein rangka, peroksidasi lipid, penipisan ATP, ketidak seimbangan kation, dan penurunan deformabilitas membran. Semua gejala ini menunjukkan anemia hemolitik (McMillan et al., 1998).



Gambar 4. Mekanisme Fenilhidrazin (PHZ) *Sumber:* Pandey et al., (2014)

Fenilhidrazina dapat menciptakan kerusakan DNA untai Tunggal dari ekstrak jaringan paru-paru dan hati, seperti pada tikus melalui metode laju elusi alkali. Dalam sebuah percobaan, DNA hati tikus yang diberi PHZ dianalisis dengan elektroforensis dan ditemukan terfragmentasi secara nyata (Pandey et al., 2014). Berdasarkan mekanismenya PHZ memengaruhi reseptor EPO (eritropoeitin) dalam darah dari jalur JAK-STAT (jalur transduser sinyal janus kinase (JAK) dan pengaktif transkripsi) yang merupakan jalur persinyalan yang digunakan oleh sel untuk pembelahan diri bertanggung jawab atas pematangan sel darah merah. Anemia yang induksi PHZ, pada tikus EpoR-HM gagal merespon dengan eritropoetin stress limpa yang efisien. Reseptor eritropoetin yang merupakan anggota dari reseptor sitokin, setelah terjadi pengikatan eritropoetin, reseptor ini akan mengaktifkan tirosin kinase Jak yang mengaktifkan berbagai jalur intraseluler termasuk: Ras/MAP kinase, fosfatidilinositol3-kinase dan faktor transkripsi STAT. Reseptor eritropoetin yang terstimulasi memiliki peran dalam kelangsungan hidup sel eritroid. Cacat pada reseptor EPO dapat menyebabkan eritroleukemia dan eritrositosis familial. Hal ini kemampuan untuk mengendalikan sitokin dapat mempengaruhi pertumbuhan tumor (Pandey et al., 2014).