

## DISERTASI

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KELOPAK BUNGA ROSELA *Hibiscus sabdariffa* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN, KADAR FERRITIN, KADAR DIVALENT METAL TRANSPORTER1(DMT1) PADA TIKUS PUTIH (*rattus novergikus*) STRAIN WISTAR ANEMIA**

**EFFECTS OF GIVING ROSELLE *HIBISCUS SABDARIFFA* FLOWER PETALS EXTRACTION TO HEMOGLOBIN, FERRITIN, AND DIVALENT METAL TRANSPORTER1 (DMT1) LEVELS IN WHITE RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) STRAIN WISTAR ANEMIA**



**SITTI ZAKIYYAH PUTRI**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KELOPAK BUNGA ROSELA *Hibiscus  
sabdariffa* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN, KADAR FERRITIN,  
KADAR DIVALENT METAL TRANSPORTER1(DMT1) PADA TIKUS  
PUTIH (*rattus novergikus*) STRAIN WISTAR ANEMIA**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi  
Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh :

**SITTI ZAKIYYAH PUTRI**

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## DISERTASI

**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KELOPAK BUNGA ROSELA *HIBISCUS SABDARIFFA* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN, KADAR FERRITIN, KADAR DIVALENT METAL TRANSPORTER1(DMT1) PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NOVERGIKUS*) STRAIN WISTAR ANEMIA**

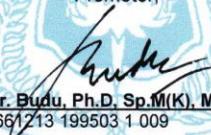
**EFFECTS OF GIVING ROSELLE *HIBISCUS SABDARIFFA* FLOWER PETALS EXTRACTION TO HEMOGLOBIN, FERRITIN, AND DIVALENT METAL TRANSPORTER1 (DMT1) LEVELS IN WHITE RATS (*RATTUS NORVEGICUS*) STRAIN WISTAR ANEMIA**

Disusun dan diajukan  
Oleh

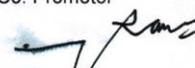
**Sitti Zakiyah Putri**  
C013191029

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 14 Juli 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui  
Promotor,

  
**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**  
Nip.19661213 199503 1 009

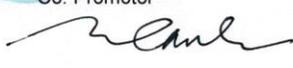
Co. Promotor

  
**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D, Sp.Biok**  
Nip.19570326 198803 2 001

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

  
**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**  
Nip.19671103 199802 1 001

Co. Promotor

  
**Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si, Apt**  
Nip.19641231 199002 1 005

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**  
Nip.19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**  
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297  
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

### PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sitti Zakiyyah Putri  
NIM : C013191029  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

EFEK PEMBERIAN EKSTRAK KELOPAK BUNGA ROSELA *Hibiscus sabdariffa* TERHADAP KADAR HEMOGLOBIN, KADAR FERRITIN, KADAR DIVALENT METAL TRANSPORTER1(DMT1) PADA TIKUS PUTIH (*rattus novergikus*) STRAIN WISTAR ANEMIA

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Juli 2022

Yang menyatakan,

  
Sitti Zakiyyah Putri

## TIM PENILAI UJIAN

**Promotor** : Prof. dr. Budu, Ph.D.,Sp.M(K),M.MedEd

**Ko-Promotor** : Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D.Sp.Biok(K)

: Prof. Dr. Gemini Alam, M.Si.,Apt

**Penilai** : Dr. Mansur Ibrahim, M.Kes

: Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

: dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK(K)

: dr. Upik Anderiani Miskad, Ph.D.,Sp.PA(K)

: Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS

: Dr. Yuliana Syam, S.Kep., Ns.,M.Kes

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, nikmat kesempatan dan kesehatan serta karuniaNya sehingga dapat menyelesaikan penulisan disertasi dengan judul **“Efek Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela *Hibiscus Sabdariffa* terhadap kadar Hemoglobin, kadar ferritin, kadar Divalent metal transporter 1 (DMT1) pada tikus putih (*rattus novergikus*) Strain Wistar Anemia.”**. Disertasi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor di Universitas Hasanuddin, Program Studi Ilmu kedokteran.

Selesainya penulisan disertasi ini berkat bantuan berbagai pihak, sehingga penulis ingin menyampaikan rasa hormat, terimakasih dan penghargaan yang tak terhingga pada Prof. Dr. dr. Budu.Ph D.Sp.M(K) M.Med.Ed sebagai Promotor, Prof.dr.Rosdiana Natzir.PhD Sp.Biok dan Prof.Dr.Gemini Alam.M.Si.Apt sebagai Ko-Promotor yang telah banyak memberikan inspirasi, membantu mengatasi masalah, memberikan bimbingan dan motivasi sampai penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Terima kasih juga kepada tim penguji eksternal, Dr. Mansur Ibrahim, M, Kes dan tim penguji internal, Dr. dr. Irfan Idris. M. Kes, dr. Agussalim Bukhari. M. Med. PhD. Sp. GK(K), dr Upik Anderiani Miskad. PhD. Sp. PA(K), Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, Dr. Yuliana Syam, S. Kep. Ns. M. Kes yang senantiasa membimbing memberikan saran dan masukan yang sangat berarti dalam penyusunan dan penulisan disertasi ini mulai dari penyempurnaan judul, memberi dukungan dalam penelitian ini, serta bersedia meluangkan waktu untuk berdiskusi.

Dikesempatan ini penulis juga menyampaikan ucapan trimakasih yang sangat dalam sebagai wujud penghargaan yang tulus kepada kedua orang tua tercinta ayahanda Drs.Muh.Bachtiar Sangadji (Alm) semoga

beliau mendapat tempat yang mulia disisi Allah SWT dan Ibunda Hj.Murniati Wahid yang selalu memberikan kasih sayang yang tulus dalam memelihara dan membesarkan serta selalu memberi dorongan,semangat, bantuan dan doa selama ini kepada penulis.kepada kakak dan adik terima kasih atas motivasi dan doanya kepada penulis.kepada bapak mertua Mulyono (alm) dan Ibu mertua Suparmi (Alm) yang memberi semangat dan dukungan dan do'a semasa hidupnya semoga beliau mendapat tempat yang mulia disisi Allah SWT.kepada Dr.Dahniar S.ST.M.Kes yang telah menemani mulai dari proses menjadi calon mahasiswa S3 ilmu kedokteran sampai tahap penyelesaian. Serta kepada Agustina S.Pd.M.Pd membantu dalam proses pengolahan statistik hasil penelitian.

Teristimewa kepada Suami tercinta Sumantri.S.ST.M.Kes, terima kasih yang tak terhingga atas segala kesabaran,semangat,motivasi dan dukungan moril dan material serta curahan do'a selama penulis menempuh Pendidikan dan kepada anak kami tersayang Muhammad Taufiqurrahman Sumantri,Annisa Putri Sumantri,Aliyah Humaerah Putri Sumantri,dan Sri Ajeng Kartini Putri Sumantri, terima kasih atas pengorbanannya,dukungan,pengertian dan do'a kalian selama ibu mengikuti Pendidikan.

Terima kasih juga kepada staf dan laboran laboratorium riset kedokteran (*Hasanuddin University medical research centre*) RSPTN Universitas Hasanuddin, laboratorium biofarmaka, laboratorium hewan fakultas farmasi Universitas Hasanuddin,laboratorium penelitian dan pengembangan SAINS fakultas MIPA universitas hasanuddin, yang telah banyak membantu dalam proses penelitian.

Melalui kesempatan ini juga penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor yang telah memberikan kesempatan kepada peneliti untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof.Dr.Haerani Rasyid,Sp.PD.KGH.,Sp.GK.,M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. dr.Agussalim Bukhari, M.Med,Ph.D,Sp.GK(K),selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
4. Ketua Lembaga layanan Pendidikan tinggi wilayah IX Sulawesi yang telah memberikan ijin belajar kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan program S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin.
5. Ketua Badan Harian dan Rektor Universitas Muhammadiyah Makassar yang telah memberikan rekomendasi pindah homebas sehingga mendapatkan ijin belajar dan mengikuti Pendidikan di S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin
6. Seluruh Dosen pengajar S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah banyak memberikan bekal ilmu kepada mahasiswa S3 Ilmu Kedokteran khususnya kepada peneliti sendiri, semoga ilmunya menjadi amal Jariah. Aamiin
7. Staf dan pengelola S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, Bapak Akmal, Bapak Abd. Muin dan Bapak Rahmat yang senantiasa memberikan bantuan kepada peneliti selama proses perkuliahan.
8. Teman-teman dosen dan staf prodi keperawatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar, terima kasih atas dorongan, dukungan dan do'a selama peneliti mengikuti masa studi Doktor di Universitas Hasanuddin Makassar
9. Teman-teman seperjuangan angkatan 2019, terima kasih atas solidaritas, motivasi dan doanya, semoga kita semua bisa

menyelesaikan study ini dengan lancar dan mendapatkan ilmu yang berkah.

10. Semua pihak yang telah ikut membantu dalam kelancaran penulisan disertasi ini

Tiada kata yang dapat kami ucapkan selain ungkapan terimakasih yang tak terhingga serta do'a kepada Allah SWT, semoga seluruh bantuan simpati dan do'a yang disampaikan untuk penulis mendapat balasan dan pahala yang berlipat dari yang Maha kuasa. Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi semua masyarakat, Aamiin.

Makassar, 14 Juli 2022

Penulis

Sitti Zakiyyah Putri

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	iv
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
ABSTRAK.....	xvii
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar belakang Masalah.....	1
B. Rumusan masalah.....	7
C. Tujuan Penelitian.....	8
D. Kegunaan Penelitian.....	9
E. Ruang Lingkup Batasan Penelitian .....	10
 <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Tanaman rosela <i>hibiscus sabdariffa</i> .....	11
B. Anemia Defisiensi Besi.....	26
C. Metabolisme besi.....	33
D. Penyerapan besi dari saluran usus.....	39
E. Ferritin.....	44
F. Divalent Metal Transporter1(DMT1).....	48
G. Eritropoesis.....	50
H. Eritrosit.....	55

I. Sintesis Hemoglobin.....	57
J. Terapi Komplementer dalam keperawatan.....	60
K. Phenylhydrazine hydrochloride.....	62
L. Biologi tikus putih.....	63
M. Kerangka Konsep.....	67
N. Kerangka Fikir.....	68
O. Hipotesis Penelitian.....	69
P. Defenisi Operasional.....	69

### **BAB III METODE PENELITIAN**

A. Jenis Dan Desain Penelitian.....	71
B. Tempat dan waktu penelitian.....	71
C. Populasi dan Sampel.....	71
D. Tehnik Sampel.....	74
E. Alat dan Bahan yang diperlukan.....	74
F. Pengolahan dan Analisa Data.....	76
G. Prosedur Penelitian.....	76
H. Alur Penelitian.....	91
I. Pertimbangan Etik .....	92

### **BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

A. Hasil Penelitian.....	93
B. Pembahasan.....	128

**BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

A. Kesimpulan.....	191
B. Saran .....	192
DAFTAR RUJUKAN .....	194
LAMPIRAN .....	204

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Tanaman rosela, termasuk tanaman semusim yang sudah bisa dipanen pada umur 4 bulan (tanaman rosela <i>hibiscus sabdariffa</i> ...	13
2. Daun rosela pertulangan menjari dan letaknya berseling.....	14
3. Bunga rosela pada ketiak daun .....	15
4. Tahapan perkembangan bunga osela .....	16
5. Kelopak rosela dan kapsul Biji.....	17
6. Biji rosela saat masih muda.....	17
7. Peran Hepcidin dalam mengatur zat besi.....	38
8. Penyerapan dan transportasi zat besi.....	40
9. Cangkang dari ferritin .....	47
10. Protein yang terlibat dalam homeostasis .....	49
11. Proses diferensiasi Hematopoietic stem cell (HSC) .....	52
12. Tahapan pembentukan eritrosit (eritropoesis) .....	54
13. Gambaran SEM .....	55
14. Molekul Hemoglobin.....	57
15. Sintesis Hemoglobin.....	58
16. Tikus putih ( <i>rattus novergikus</i> ) Galur Wistar.....	66
17. Kerangka Konsep.....	67
18. Kerangka Fikir.....	68
19 .Skema Alur Penelitian.....	91
20 a. Mean Berat Badan tikus putih.....	102

20 b. Perubahan mean Berat Badan tikus putih.....	102
21 a. Mean Kadar Hemoglobin tikus putih.....	106
21 b. Perubahan Mean kadar Hemoglobin tikus putih.....	106
22 a. Mean Kadar ferritin tikus putih .....	114
22 b. Perubahan Mean kadar ferritin .....	115
23 a. Mean kadar DMT1 tikus putih.....	122
23 b. Perubahan mean kadar DMT 1 tikus putih.....	123

## DAFTAR TABEL

<b>No Tabel</b>	<b>Judul Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Kandungan bagian kelopak bunga, daun dan biji Rosela per 100 g.....	19
Tabel 2.2	Kandungan ekstrak Rosela (air seduh) setiap 100 gr.....	19
Tabel 2.3	Kandungan asam lemak dan biji Rosela.....	25
Tabel 2.4	Kandungan asam amino ekstrak rosela segar.....	26
Tabel 2.5	Parameter kadar Hemoglobin normal.....	27
Tabel 2.6	Data biologis Tikus putih .....	65
Tabel 4.1	Distribusi Berat Badan, kadar Hemoglobin,kadar ferritin dan kadar DMT1 tikus putih.....	98
Tabel 4.2	Rata-rata Berat Badan Tikus putih perkelompok perlakuan.....	101
Tabel 4.3	Kadar hemoglobin pada tikus putih strain wistar Anemia berdasarkan kelompok.....	105
Tabel 4.4	Perubahan kadar Hemoglobin pada tikus putih strain wistar anemia pre dan post test berdasarkan kelompok intervensi.....	109
Tabel 4.5	Perbedaan kadar hemoglobin pada tikus putih strain wistar anemia berdasarkan kelompok.....	111
Tabel 4.6	Kadar ferritin tikus putih strain wistar anemia berdasarkan kelompok.....	114
Tabel 4.7	Perubahan kadar ferritin pada tikus putih strain wistar anemia kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok sacrificed.....	117
Tabel 4.8	Perbedaan Rata-rata kadar ferritin pada tikus putih strain wistar anemia antar kelompok.....	119
Tabel 4.9	Kadar DMT1 pada tikus putih strain wistar anemia berdasarkan kelompok.....	112

Tabel 4.10	Perubahan kadar DMT1 pada tikus putih strain wistar anemia kelompok perlakuan dibandingkan dengan sacrificed.....	124
Tabel 4.11	Perbedaan rata-rata kadar DMT1 pada tikus putih strain wistar antar kelompok.....	126
Tabel 4.12	Korelasi kadar Hemoglobin,kadar ferritin dan kadar DMT1 pada tikus putih strain wistar anemia.....	127

**ABSTRAK**

**SITTI ZAKIYAH PUTRI.** *Efek Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela Hibiscus sabdariffa terhadap Kadar Hemoglobin, Ferritin, Divalent Metal Transporter 1 (DMT 1) pada Tikus Putih (Rattus Novergikus) Strain Wistar Anemia (dibimbing oleh Budu, Rosdiana Natzir, dan Gemini Alam).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian kelopak bunga *rosela hibiscus sabdariffa* terhadap kadar hemoglobin, kadar ferritin, dan kadar divalent metal transporter 1 (DMT 1) pada tikus putih betina (*rattus novergicus*) strain wistar anemia.

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan *pretest-posttest control group design*. Penelitian ini menggunakan lima kelompok hewan percobaan tikus putih betina (*rattus novergicus*) strain wistar anemia. Pengambilan data dilakukan pada awal dan akhir penelitian, yaitu sebelum dan setelah dilakukan perlakuan dengan membandingkan antara hasil pada kelompok yang diberi perlakuan ekstrak kelopak bunga rosela kelompok NaCMC dan kelompok *sacrificed*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelopak bunga rosela dapat mengobati terjadinya anemia dengan meningkatkan kadar hemoglobin pada tikus putih (*rattus norvegicus*) strain wistar anemia pada dosis 100mg/KgBB/hari, 300 mg/KgBB/hari, dan dosis 500 mg/KgBB/hari. Dosis yang paling stabil/konsisten dalam menaikkan kadar Hb adalah dosis 300 mg/kgBB/hari. Dosis yang paling cepat meningkatkan kadar Hb adalah dosis 500 mg/kgBB/hari. Kelopak bunga rosela memberikan efek yang tidak signifikan terhadap penurunan kadar ferritin pada tikus putih (*rattus norvegicus*) strain wistar anemia pada dosis 100 mg/kgBB/hari. Kelompok intervensi NaCMC lebih baik daripada kelompok intervensi rosela dosis 100 mg dalam penurunan kadar ferritin untuk mengobati anemia. Kelompok intervensi rosella dosis 300 mg/KgBB/hari paling efektif (paling sedikit) dalam menggunakan cadangan besi untuk mengobati anemia yaitu, sebesar 6%. Kemudian, disusul oleh intervensi rosela dosis 500 mg yang menggunakan cadangan besi di ferritin sebesar 9%.

Kata kunci: ekstrak rosela, kadar hemoglobin, kadar ferritin, kadar DMT1. Anemia



**ABSTRACT**

**SITTI ZAKIYYAH PUTRI.** *The Effect of Giving Roselle Flower Petal Extract to Hemoglobin, Ferritin, Divalent Metal Transporter 1 (DMT 1) Levels in White Rats (Rattus novergikus) Anemia Wistar Strain (Supervised by Budu, Rosdiana Natzir, and Gemini Alam)*

The purpose of this study is to determine the effect of giving roselle hibiscus sabdariffa flower petals to hemoglobin levels, ferritin levels and levels of Divalent metal transporter 1 (DMT 1) in female white rats (*Rattus novergikus*) Wistar strain anemia.

The type of research used was Experimental with pretest-posttest Control Group Design. This study used five groups of female white rats (*rattus novergicus*) wistar anemia strain. Data were collected at the beginning and end of the study, namely before and after the treatment by comparing the results in the group treated with roselle flower petal extract, the NaCMC group and the sacrificed group.

From the results of the study, it is found that roselle flower petals can treat anemia by increasing hemoglobin levels in white rats (*Rattus norvegicus*) wistar anemia strain at a dose of 100 mg/KgBW/day, 300 mg/KgBW/day and a dose of 500 mg/KgBW/day. The most stable/consistent dose in increasing Hb levels is a dose of 300 mg/KgBW/day. The most rapid dose in increasing Hb levels is a dose of 500 mg/KgBW/day. Roselle flower petals have to significant effect on reducing ferritin levels in white rats (*Rattus norvegicus*) wistar anemic strain at a dose of 100 mg/KgBW/day. The NaCMC intervention group is better than the 100 mg roselle intervention group in reducing ferritin levels to treat anemia. The rosella intervention group at a dose of 300 mg/KgBW/day is the most effective (least) in using iron stores to treat anemia, which is 6%, followed by a rosella intervention at a dose of 500 mg which uses iron stores in ferritin at 9%.

**Keywords:** Rosella Extract, Hemoglobin Level, Ferritin, DMT 1, Anemia



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A.Latar belakang Masalah**

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang timbul akibat berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoiesis, karena cadangan besi kosong (depleted iron store) yang pada akhirnya mengakibatkan pembentukan hemoglobin berkurang. Anemia defisiensi besi ditandai oleh anemia hipokromik mikrositer dan hasil laboratorium yang menunjukkan cadangan besi kosong. Hal ini disebabkan tubuh manusia mempunyai kemampuan terbatas untuk menyerap besi dan seringkali tubuh mengalami kehilangan besi yang berlebihan yang diakibatkan perdarahan.

Besi merupakan bagian dari molekul Hemoglobin, dengan berkurangnya besi maka sintesa hemoglobin akan berkurang dan mengakibatkan kadar hemoglobin akan turun. Hemoglobin merupakan unsur yang sangat vital bagi tubuh manusia, karena kadar hemoglobin yang rendah mempengaruhi kemampuan menghantarkan O<sub>2</sub> yang sangat dibutuhkan oleh seluruh jaringan tubuh.

Kebutuhan besi yang dibutuhkan setiap harinya untuk menggantikan zat besi yang hilang dari tubuh dan untuk pertumbuhan ini bervariasi, tergantung dari umur, jenis kelamin. Kebutuhan meningkat pada bayi, remaja, wanita hamil, menyusui serta wanita menstruasi. Oleh karena itu kelompok tersebut sangat mungkin menderita defisiensi besi

jika terdapat kehilangan besi yang disebabkan hal lain maupun kurangnya intake besi dalam jangka panjang.(Fitriany and Saputri, 2018)

Anemia defisiensi besi merupakan anemia yang paling sering dijumpai, terutama di negara-negara tropik atau negara dunia ketiga. Anemia ini mengenai lebih dari sepertiga penduduk dunia yang memberikan dampak kesehatan yang sangat merugikan serta dampak sosial yang cukup serius yang mempengaruhi orang-orang dari segala usia, meskipun orang-orang dengan risiko yang lebih besar adalah orang tua, wanita muda usia subur dan anak-anak, berdasarkan WHO prevalensi global anemia di dunia adalah 4 – 5 miliar penderita. Hasil Riskesdas 2018 menyatakan bahwa di Indonesia sebesar 48,9% ibu hamil mengalami anemia. Sebanyak 84,6% anemia pada ibu hamil terjadi pada kelompok umur 15-24 tahun (Kemenkes RI, 2018). prevalensi anemia pada remaja sebesar 32 %, artinya 3-4 dari 10 remaja menderita anemia(Kemenkes RI, 2021).

Pada anemia defisiensi besi yang dihasilkan, dapat timbul dari penyebab yang terkait dengan kehilangan darah kronis, penurunan asupan atau penyerapan zat besi ditemukan pada wanita usia reproduktif dan anak-anak pra sekolah terlepas dari wilayah geografis atau status ekonomi. Wanita sangat rentan terhadap kekurangan zat besi dan dapat menderita konsekuensi Kesehatan seumur hidup dan serius jika tidak didiagnosis dan diobati dengan tepat untuk mencegah perkembangan menjadi anemia defisiensi besi. Namun demikian, masih ada kurang

kesadaran tentang signifikansi klinis defisiensi besi di antara populasi ini (Mirza *et al.*, 2018) .

Defisiensi besi didefinisikan sebagai kondisi dimana tidak ada besi yang dapat dimobilisasikan, sehingga hasilnya terjadi ketidakseimbangan besi dalam jangka Panjang dan akhirnya mengarah pada terganggunya besi ke jaringan tubuh. Terdapat tiga tahap anemia defisiensi besi yaitu tahap pertama deplesi besi, tahap kedua disebut defisiensi besi eritropoesis dan tahap ketiga disebut anemia defisiensi besi. Defisiensi besi sendiri terjadi yang ditandai dengan penurunan serum ferritin (Young *et al.*, 2018)

Pemeriksaan secara biokimia perlu dilakukan untuk mengetahui adanya defisiensi besi secara dini sebelum terjadinya anemia defisiensi besi. Serum ferritin merupakan biomarker klinis yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya defisiensi besi, Kategori normal serum ferritin berada dalam kisaran 18 – 270 mg/L. Kriteria *World Health Organization* (WHO) yang digunakan untuk mendefinisikan adanya penyimpanan besi habis atau defisiensi besi adalah kurang dari 18 mg/L untuk perempuan yang berusia lebih dari 5 tahun (Pratiwi, 2018). Kadar feritin serum menunjukkan ketersediaan besi tubuh karena protein berikatan dengan cadangan besi di dalam tubuh. Feritin serum juga merupakan reaktan fase akut sehingga bisa meningkat pada keadaan inflamasi dan infeksi kronik.

Divalent Metal transporter1(DMT1) memediasi penyerapan zat besi melalui mukosa usus dan memfasilitasi pengiriman zat besi perifer yang dilepaskan oleh transferrin diendosome (Seo *et al.*, 2016).Zat besi yang diserap dibagian proksimal usus halus dan dapat dialirkan dalam darah Bersama hemoglobin,masuk ke dalam enterosit, atau disimpan dalam bentuk ferritin dan transferrin. Terdapat 2 jalur yang berperan dalam absorbs besi yaitu jalur heme, jalur fero( $Fe^{2+}$ ) dan jalur feri ( $Fe^{3+}$ ), zat besi tersedia dalam bentuk ion fero dan ion feri akan memasuki swell melalui jalur integrin-mobilferrin(IMP),sedangkan ion fero memasuki sel dengan bantuan Divalent metal transporter (DMT1).Zat besi yang berhasil masuk kedalam enterosit akan berinteraksi dengan paraferitin untuk kemudian diabsorpsi dan digunakan dalam proses eritropioesis. Sebagian lainnya dialirkan ke dalam plasma darah untuk reutilisasi atau disimpan dalam bentuk ferritin maupun berikatan dengan transferrin. Kompleks besi-tranferin disimpan di dalam sel di luar system pencernaan atau berada dalam darah. Transport transferrin dalam tubuh masih belum diketahui dengan pasti. Kapasitas dan afinitas tranferin terhadap zat besi dipengaruhi oleh homeostasis dan kebutuhan zat besi dalam tubuh. Kelebihan zat besi lainnya kemudian dikeluarkan melalui keringat ataupun dihancurkan Bersama sel darah. (Trinder *et al.*, 2000)

Berdasar hasil penelitian yang dilakukan oleh Patrik Emeka Aba dkk ( 2015),*Hibiscus sabdariffa* adalah salah satu yang terbaik sumber vitamin C dan antosianin. Kelopak kering mengandung flavonoid yang

berperan sebagai antioksidan. Pemberian ekstrak *Hibiscus sabdariffa* dengan dosis yang bervariasi selama 21 hari menyebabkan peningkatan profil eritrositik tanpa efek merusak pada indeks sel darah putih. Ini menunjukkan bahwa ekstrak yang digunakan dalam studi ini baik untuk perbaikan kondisi anemia.

Anemia karena kekurangan zat besi dipengaruhi juga oleh vitamin C. Vitamin C berfungsi mereduksi besi ferri (Fe) dalam usus halus sehingga mudah diabsorpsi. Vitamin C juga menghambat pembentukan hemosiderin yang sulit dimobilisasi untuk membebaskan zat besi bila diperlukan oleh tubuh. Absorpsi zat besi dalam bentuk non hem meningkat empat kali lipat bila ada vitamin C. Vitamin C berperan dalam memindahkan zat besi dari transferin di dalam plasma ke ferritin hati. Sebagian besar transferin darah membawa zat besi ke sumsum tulang dan bagian tubuh lainnya. Di dalam sumsum tulang zat besi digunakan untuk membentuk hemoglobin, sumsum tulang memerlukan prekursor seperti zat besi, vitamin C, vitamin B12, kobalt dan hormon untuk pembentukan sel darah merah dan hemoglobin (Zidni *et al.*, 2018).

Zat besi dalam bahan makanan dapat berbentuk hem yang berikatan dengan protein dan terdapat dalam bahan makanan yang berasal dari hewani. Lebih dari 35 % hem ini dapat diabsorpsi langsung. Bentuk lain adalah dalam bentuk non heme yaitu senyawa besi anorganik kompleks yang terdapat di dalam bahan makanan yang berasal dari nabati, yang hanya dapat diabsorpsi sebanyak 5 %. Zat besi non

heme, absorpsinya dapat ditingkatkan apabila terdapat kadar vitamin C yang cukup. Vitamin C dapat meningkatkan absorpsi zat besi non heme empat sampai lima kali lipat (Ni'matush Sholihah, Sri Andari and Bambang Wirjatmadi, 2019).

Absorpsi besi yang efisien dan efektif adalah dalam bentuk ferro karena mudah larut. Untuk itu, diperlukan suasana asam di dalam lambung dan senyawa yang dapat mengubah feri menjadi Ferro di dalam usus. Senyawa yang dimaksud adalah asam askorbat (vitamin C). Kecepatan Absorpsi besi juga dipengaruhi oleh kadar besi plasma. Pada anemia defisiensi besi, absorpsi besi dapat menjadi empat sampai lima kali lipat dari normal. bahwa manusia tidak mempunyai kesanggupan untuk mensintesis vitamin C, sehingga harus mendapatkannya dari luar tubuh dalam bentuk makanan atau pengobatan.

Kandungan gizi kelopak bunga rosela setiap 100 g sebagai berikut: protein 1,145 g, lemak 2,61 g, serat 12 g, kalsium 1.263 g, fosfor 273,2 mg, zat besi 8,98 mg, karoten 0,029 mg, tiamin 0,117 mg, riboflavin 0,227 mg, niasin 3,765 mg, dan vitamin C 244,4 mg. Bunga rosela juga kaya serat yang bermanfaat untuk kesehatan saluran pencernaan. kadar antosianin kelopak bunga rosela kering sebesar 1,50 g/100 g , sedangkan aktivitas antioksidan kelopak bunga rosela sebesar 63,93 % kandungan vitamin C kelopak bunga rosela sebesar 244,4 mg/100 g. Selain berfungsi sebagai antioksidan, vitamin C berfungsi menjaga dan memelihara kesehatan pembuluh-pembuluh kapiler, kesehatan gigi dan gusi,

membantu penyerapan zat besi, dan membantu penyembuhan luka (Dwi Hidayanti, Astuti and Erna Kustyawati, 2015) .

Dalam penelitian ini, akan dikaji efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela terhadap kadar hemoglobin, kadar ferritin, dan kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia. Hasil penelitian ini diharapkan, ekstrak kelopak bunga rosela dengan dosis yang berbeda, memberikan pengaruh terhadap kadar hemoglobin, kadar ferritin dan kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1) dan dapat dijadikan bahan rujukan dalam menanggulangi atau mengobati anemia sebagai terapi komplementer.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas maka rumusan masalah penelitian yang perlu dijawab melalui penelitian ini sebagai berikut :

1. Bagaimanakah efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* dapat mengobati anemia sebagai terapi komplementer pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia ?
2. Bagaimanakah efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap perubahan kadar Hemoglobin pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia pasca pemberian ekstrak kelopak bunga rosela ?

3. Bagaimanakah efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap perubahan Kadar ferritin pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain Wistar anemia pasca pemberian kelopak bunga rosela ?
4. Bagaimanakah efek pemberian kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap perubahan kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia pasca pemberian ekstrak kelopak bunga rosela?
5. Apakah Ada korelasi perubahan kadar hemoglobin, kadar ferritin, dan kadar DMT1 pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia pasca pemberian ekstrak kelopak bunga rosela?

### **C.Tujuan Penelitian**

#### **1.Tujuan Umum**

Mengetahui efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap kadar hemoglobin ,kadar ferritin dan kadar Divalent metal transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain Wistar anemi.

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menganalisis efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap perubahan kadar hemoglobin pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain Wistar anemia sebelum dan setelah intervensi ekstrak kelopak bunga rosela.

- b. Menganalisis efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap perubahan kadar ferritin pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain Wistar anemia sebelum dan setelah intervensi ekstrak kelopak bunga rosela.
- c. Menganalisis efek pemberian ekstrak kelopak bunga rosela *hibiscus sabdariffa* terhadap perubahan kadar Divalent metal transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain Wistar anemia sebelum dan setelah intervensi ekstrak kelopak bunga rosela.
- d. Menganalisis korelasi perubahan kadar hemoglobin, kadar ferritin dan kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia pasca pemberian ekstrak kelopak bunga rosela

#### **D. Kegunaan Penelitian**

1. Menambah pengetahuan dalam bidang kesehatan, yakni dapat memberikan informasi bahwa kelopak bunga rosela (*hibiscus sabdariffa*) merupakan obat tradisional yang dapat digunakan untuk mengobati anemia sebagai terapi komplementer.
2. Menggalakkan penggunaan obat tradisional di masyarakat, sebagai bentuk dari pemanfaatan bahan alam atau back to nature
3. Dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas tentang pentingnya membudidayakan tanaman rosela (*hibiscus sabdariffa*) sebagai obat, yaitu bahan yang bernilai ekonomis

4. Hasil penelitian ini selanjutnya dapat di gunakan sebagai sumber informasi untuk melakukan penelitian lebih lanjut.

#### **E. Ruang lingkup/Batasan penelitian**

1. Bagian tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah bagian kelopak dan berupa ekstrak
2. Rosela yang diberikan pada tikus putih betina (*rattus norvegikus*) dengan dosis 100 mg/KgBB/hari, 300 mg/KgBB/hari dan 500 mg/KgBB/hari
3. Hewan coba yang digunakan adalah tikus betina (*rattus norvegikus*)
4. Penelitian ini dititik beratkan pada perubahan kadar hemoglobin, kadar ferritin dan kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1)

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tanaman Rosela *Hibiscus sabdariffa*

##### 1. Berbagai nama Rosela

Nama latin rosela adalah *Hibiscus* termasuk tanaman tropis yang tumbuh tahunan. Rosela mempunyai kemiripan dengan kembang sepatu karena memang tanaman ini satu famili, yaitu *Malvaceae*. Berbagai jenis varietas dari hibiscus tersebar diseluruh dunia termasuk India, Afrika, sudan, jamaika, cina, Filipina, dan Amerika. Koleksi terbesar plasma nutfah dari hibiscus disimpan di Maryland (Amerika Serikat) dan Australia.

Nama hibiscus berbeda di setiap negara. Di Australia tanaman ini dikenal sebagai *rosela* atau buah rosela. Di India, rosela dikenal dengan nama *mestha* atau *chin baung*. Di Myanmar, rosela di kenal dengan nama *krajeb*. Di Thailand dikenal dengan nama *bissap*. Di Malaysia, rosela dikenal dengan nama *asam paya* atau *asam susur*. Di Indonesia dikenal sebagai *rosela*, *asam paya*, *asam susur* dan *frambozen*. Di kepulauan Karibia dan jamaika rosela dikenal sebagai *sorrel*. Di Namibia dikenal sebagai *Omutete*. Di Mesir, sudan, dan Arab Saudi, rosela dikenal dengan nama *karkade*. Di Perancis, rosela dikenal sebagai *Oseille rounge*, *oseille de guinee*, atau *Poiselle*, sedangkan di Cina dikenal sebagai *luo shen hua* (Mardiah, Nur'utami and Hastuti, 2019).

## **2. Asal Usul tanaman Rosela**

Terdapat berbagai pendapat mengenai daerah asal rosela. Ada yang berpendapat bahwa rosela merupakan tanaman asli India yang dibawa ke Malaysia, kemudian dibudidayakan di seluruh negara tropis. Ada juga yang menyatakan tanaman ini juga sudah lama di budidayakan di Afrika. Sementara itu, Ahmad dan Van der Vossen mengemukakan kemungkinan rosela dari Afrika tropik, kemudian masuk ke Amerika dan Asia pada abad ke 17. Pendapat lain mengemukakan bahwa rosela sudah dibudidayakan di Sudan sejak 4000 tahun SM.

Di Indonesia, nama rosela sudah di kenal sejak tahun 1922, tanaman ini tumbuh subur di sepanjang lintasan kereta Indramayu, Jawa Barat. Terutama pada musim hujan terlihat hamparan kelopak bunga rosela yang bermekaran berwarna kuning. Bunga rosela biasanya dipakai sebagai tanaman hias di taman luar ruangan, tanaman pagar, dan tanaman hias di dalam ruangan berupa bunga rangkai (Nurnasari and Khuluq, 2018).

## **3. Deskripsi Tanaman Rosela**

Dalam taksonomi tumbuhan, rosela diklasifikasikan sebagai berikut

Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Kelas	: Discotyledoneae
Ordo	: Malvaceales
Famili	: Malvaceae

Genus : *Hibiscus*

Species : *Hibiscusibiscus sabdariffa* L (sinonim : *Hibiscus digitatus* Cav)

Varietas : *Hibiscus Sabdariffa var.sabdariffa* L  
*Hibiscus sabdariffa var.Ultissima* Wester

Rosela tergolong tanaman semusim. *hibiscus sabdariffa* varietas *ultissima* Wester biasanya dimanfaatkan untuk diambil serat batangnya. Rosela tipe ini tumbuh tegak, tidak banyak bercabang, dengan tinggi mencapai 4,8 m Batangnya berwarna hijau atau merah. Digunakan daunnya berwarna hijau, dan kadang-kadang bertulang daun merah. Bunga berwarna kuning dengan kelopak berwarna hijau atau merah, tidak berdaging, berduri, dan tidak bisa dimakan. Rosela jenis ini batangnya mengandung serat lebih tinggi sehingga biasa digunakan untuk membuat karung. Karena itu, dikenal pula sebagai *java jute*.



**Gambar 1.** Tanaman Rosela, termasuk tanaman semusim yang sudah bisa dipanen pada umur 4 bulan (Dokumentasi pribadi)

*Hibiscus sabdariffa* varietas *sabdariffa*, memiliki sosok lebih pendek, berbentuk semak. Dapat dibedakan atas ras *bhagalpuriensi*,

*intermedius*, *albus*, dan *ruber*. Ras *bhagalpuriensi* memiliki kelopak bunga berwarna hijau dengan garis merah dan tidak dapat dimakan. Ras *Intermedius* dan ras *albus* memiliki kelopak bunga yang berwarna kuning kehijauan, dapat dimakan, dan menghasilkan serat. Ras yang banyak mendapat perhatian adalah *ruber*, karena kelopak bunganya dapat di makan .

*Hibiscus sabdariffa* varietas *sabdariffa* merupakan tanaman semusim, yang tumbuh tegak, bercabang-cabang, dengan tinggi tanaman dapat mencapai 3,5 m. Batangnya bulat dan berkayu. Warna batang beragam mulai dari hijau tua sampai merah.



**Gambar 2.** Daun Rosela pertulangan menjari dan letaknya berseling (Dokumentasi Pribadi)

Daunnya tunggal, berbentuk bulat telur, pertulangan menjari dan letaknya berseling, terbagi ke dalam 3 – 7 cuping bergantung kultivar dan aksesori, dan pinggiran daun bergerigi. Rosela memiliki daun yang panjangnya mencapai 6 – 15 cm dan lebarnya 5 – 8 cm. Sementara tangkai daun berbentuk bulat, berwarna hijau, dengan panjang 4 – 7 cm.

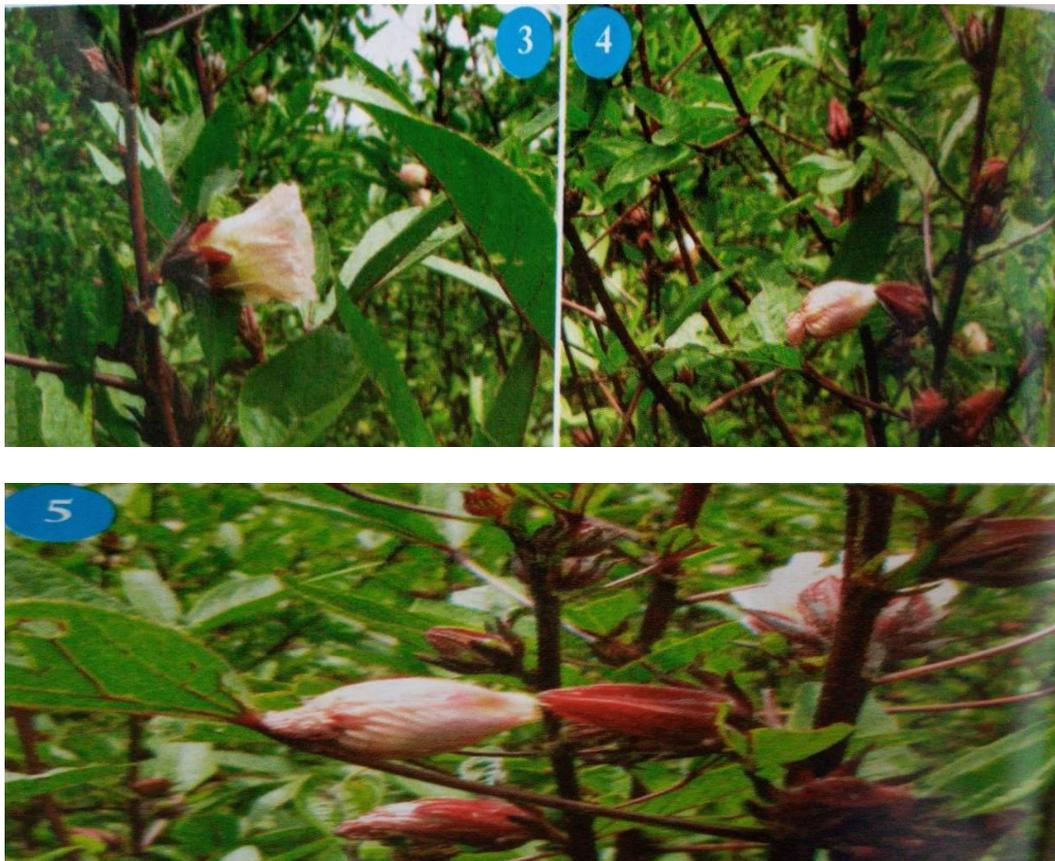


**Gambar 3.** Bunga rosela pada ketiak daun ( Dokumentasi Pribadi)

1. Mahkota bunga tampak samping
2. Mahkota bunga tampak depan

Bunga rosela bertipe tunggal, artinya hanya terdapat satu kultum bunga pada setiap tangkai. Ukuran bunga cukup besar, diameter ketika sedang mekar lebih dari 12,5 cm dan memiliki dasar bunga pendek. Bunga ini mempunyai 8 – 11 helai kelopak yang berbulu, dengan panjang 1 cm, pangkal saling berlekatan, dan berwarna merah. Bagian inilah yang sering dimanfaatkan sebagai bahan makanan dan minuman.



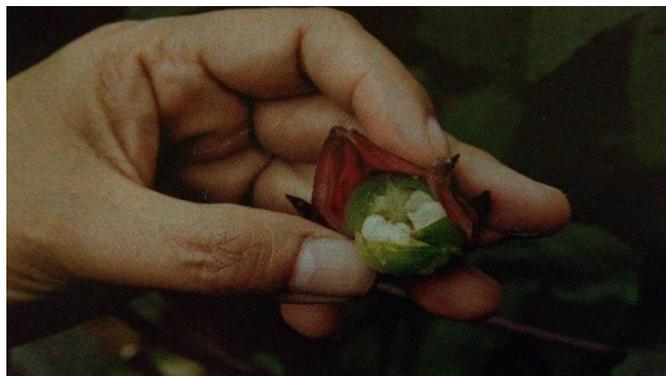


**Gambar 4.** Tahapan perkembangan bunga rosela 1.kuncup bunga rosela,2.bunga rosela mulai mekar, 3. Mahkota bunga rosela saat mekar,4.mahkota bunga mulai layu, 5.mahkota bunga rosela terpisah dari kelopak rosela (tanaman rosela *hibiscus sabdariffa*, upload.wikimedia.org)

Mahkota rosela berwarna merah sampai kuning dengan warna lebih gelap dibagian tengahnya, berbentuk corong, terdiri dari lima helaian, dan panjang 3 – 5 cm. Tangkai sari yang merupakan tempat melekatnya kumpulan benang sari berukuran pendek dan tebal dengan panjang sekitar 5 cm dan lebar sekitar 5 mm. Putik berbentuk tabung dan berwarna kuning atau merah. Bunga rosela bersifat hermaprodit (mempunyai bunga jantan dan betina), sehingga mampu menyerbuk sendiri.



**Gambar 5.** Kelopak Rosela dan kapsul Biji



**Gambar 6.** Biji rosela saat masih muda

Buah rosela berbentuk kotak kerucut, berambut, terbagi menjadi lima ruang, dan berwarna merah. Buah berukuran panjang 5 cm dan lebar 5,3 cm. Bentuk biji menyerupai ginjal, berbulu, dengan panjang 5 mm dan lebar 4 mm. Saat masih muda, biji berwarna putih dan setelah tua berubah menjadi abu-abu.

#### **4. Nilai Gizi dan Manfaat Rosela**

##### **a. Kandungan Rosela *hibiscus sabdariffa***

Kandungan penting yang terdapat pada kelopak bunga rosela adalah pigmen antosianin yang membentuk flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Flavonoid rosela terdiri dari flavanols dan pigmen antosianin. Pigmen antosianin ini yang membentuk warna ungu

kemerahan menarik di kelopak bunga maupun teh hasil seduhan rosela. Antosianin berfungsi sebagai antioksidan yang diyakini dapat menyembuhkan penyakit degeneratif. Antosianin pada rosela berada dalam bentuk glukosida yang terdiri dari *cyanidin-3 sambubioside*, *delphinidin- 3-glucose*, dan *delphinidin-3-sambubioside*. Sementara itu Flavonols terdiri dari *gossypeptin*, *hibiscetine* dan *quercetia*

Zat gizi lain yang tak kalah penting terkandung dalam rosela adalah kalsium, niasin, riboflavin dan besi yang cukup tinggi. Kandungan zat besi pada kelopak segar rosela dapat mencapai 8,98 mg/100 g, sedangkan pada daun rosela sebesar 5,4 mg/100 g. Selain itu, kelopak rosela mengandung 1,12 % protein, 12 % serat kasar, 21,89 mg/100 g sodium, vitamin C, dan vitamin A.

Salah satu yang unik dari rosela adalah rasa masam pada kelopak rosela yang menyegarkan, karena memiliki dua komponen senyawa asam yang dominan yaitu asam sitrat dan asam malat. Komposisi kimia bagian tanaman (bunga, daun, dan biji) rosela tersebut disajikan pada

Tabel 2.1 Kandungan bagian kelopak bunga,daun,biji rosela per 100 g

<b>Komposisi kimia</b>	<b>Bunga</b>	<b>Daun</b>	<b>Biji</b>
Kalori	49	43	
Air (%)	84,5	86,2	12,9
Protein (gram)	1,145	1,7 – 3,2	3,29
Lemak (gram)	2,61	1,1	
Karbohidrat (%)	12,3	10	
Serat (gram)	12		
Abu (gram)	6,9	1	
Ca (mg)	1,263	180	
P (mg)	273,2	40	
Fe (mg)	8,98	5,4	
Karoten (mg)	0,029	4135	
Asam askorbat (mg)	6,7		
Niasin (mg)	0,765		
Riboflavin (mg)	0,277		
Fruktosa (%)	0,82		
Sukrosa (%)	0,24		
Asam malat (%)	3,31		
Tiamin (mg)	0,117		
Niasin (mg)	3,765		
Lemak biji (%)			16,8
Selulosa (%)			16,8
Pentosa (%)			15,8
Pati (%)			11,1

Sumber ; (AHMED, SATTI and ELTAHIR, 2019)

Tabel 2.2 Kandungan ekstrak rosela (air seduhan) setiap 100 gram

<b>Kandungan Gizi</b>	<b>Jumlah</b>
Kalori (kkal)	147,12
Total lemak (g)	0
Lemak Jenuh (g)	0
Kolestrol (mg)	0
Sodium (mg)	21,89
Karbohidrat total (g)	36,64
Fe (mg)	8,98
Serat makanan (g)	0
Gula (g)	37,48
Protein (g)	0,14
Vitamin A (mg)	113,46
Vitamin C (mg)	214,68
Kalsium (mg)	13,06

Sumber ; (Ariviani, Fauza and Pawestri, 2018)

## **b. manfaat dan khasiat bunga Rosela**

### **1). Antosianin**

Kandungan penting yang terdapat pada kelopak bunga rosela adalah pigmen antosianin yang membentuk flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Flavonoid rosela terdiri dari flavanols dan pigmen antosianin. Pigmen antosianin ini yang membentuk warna ungu kemerahan menarik di kelopak bunga maupun teh hasil seduhan rosela. Antosianin berfungsi sebagai antioksidan yang diyakini dapat menyembuhkan penyakit degeneratif. Antosianin pada rosela berada dalam bentuk glukosida yang terdiri dari *cyanidin-3 sambubioside*, *delphinidin-3-glucose*, dan *delphinidin-3-sambubioside*. Sementara itu Flavonols terdiri dari *gossyptin*, *hibiscetine* dan *quercetia*.

Antosianin termasuk golongan senyawa flavonoid , merupakan kelompok terbesar pigmen alami pada tumbuhan yang larut dalam air yang bertanggung jawab untuk memberikan warna pada bunga, buah dan sayuran, antosianin rosela dapat juga bermanfaat bagi kesehatan sebagai sumber antioksidan. Bunga Rosela mengandung antioksidan 1,7 mmol/prolox, lebih tinggi dibandingkan dengan kumis kucing yang dapat meluruhkan batu ginjal (Sinela *et al.*, 2017).

### **2).Niasin**

Kandungan gizi pada bunga rosela yaitu 0,765 mg, Vitamin B3 disebut juga Niasin adalah salah satu anggota dalam keluarga vitamin B Kompleks, terdapat dua bentuk niasin atau vitamin B3 yang memiliki fungsi

yaitu niasin berperan dalam perubahan nutrisi makanan menjadi energi, metabolisme energi ini melibatkan dua koenzim yakni NAD dan Niasin atau vitamin B3 merupakan komponen dari dua koenzim tersebut selain itu, niasin juga mempunyai peran dalam penyampaian Sinyal, produksi dan pemeliharaan DNA, serta dapat bertindak sebagai molekul antioksidan (Siqueira *et al.*, 2019)

### **3). Ribovlafin**

Ribovlafin adalah vitamin B2 yang dibutuhkan tubuh untuk membantu proses penguraian karbohidrat, protein dan lemak menjadi energi. Selain penyerapan, Riboflavin juga membantu proses penyerapan oksigen dalam tubuh. kandungan gizinya pada bunga rosela yaitu 0,277 mg (Mishra *et al.*, 2018).

### **4). Besi**

zat besi adalah suatu Zat dalam tubuh yang erat dengan ketersediaan jumlah darah yang diperlukan, Dalam tubuh manusia zat besi memiliki fungsi yang sangat penting yaitu untuk mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan dan mengangkut elektron di dalam proses pembentukan energi di dalam sel, untuk mengangkut oksigen, zat besi harus bergabung dengan protein membentuk hemoglobin di dalam sel darah dan myoglobin di dalam serabut otot, bila bergabung dengan protein di dalam zat besi membentuk enzim yang berperan di dalam pembentukan energi di dalam sel. Kandungan gizi pada bunga rosela 8,98 mg. (Yuniarti *et al.*, 2019)

## 5). Protein

Terdapat kandungan protein, pada kelopak bunga rosela 273,2 mg, protein berfungsi (1) protein juga bertugas sebagai penyimpan molekul tertentu seperti ferritin yang merupakan protein yang dikombinasikan dengan zat besi. Zat disimpan di hati (liver) yang berfungsi sebagai buffer jika tubuh mengalami kekurangan atau kelebihan zat besi (Sholicha and Muniroh, 2019). (2) Sebagai pengangkut molekul dan nutrisi tertentu, misalnya haemoglobin yang merupakan protein pengangkut oksigen ke seluruh tubuh. Haemoglobin bertugas untuk mengambil oksigen dari paru-paru, kemudian saat sel darah merah bergerak mengelilingi tubuh, haemoglobin melepaskan oksigen ke sel jaringan tubuh (Oyong *et al.*, 2019). (3) Protein berperan penting dalam transportasi zat besi di dalam tubuh, oleh karena itu kurangnya asupan protein akan mengakibatkan transportasi zat besi terhambat sehingga akan terjadi defisiensi besi dalam mengalami kekurangan kadar hemoglobin (Rahmad, 2017).

## 6). Vitamin A

Vitamin A dapat disimpan dalam tubuh dan 90 % nya ada dalam hati. Vitamin A juga berinteraksi secara tidak langsung dengan zat besi. Besi Bersama retinol akan diangkut oleh Retinol Binding Protein (RBP) dan transferrin yang disintesis dalam hati. Adanya keterikatan antara vitamin A dan zat besi dalam pembentukan hemoglobin. Fungsi vitamin A yaitu membantu penyerapan zat besi dan membantu proses pembentukan hemoglobin. Besi bersama retinol akan diangkut oleh Retinol Binding

Protein (RBP) dan transferin yang disintesis dalam hati sehingga dampak apabila terjadi defisiensi vitamin A adalah terjadi gangguan mobilisasi pada besi dari hati atau penggabungan besi ke eritrosit. Sehingga apabila asupan vitamin A rendah akan berdampak pada terjadinya anemia karena asupan vitamin A berkorelasi dengan kadar hemoglobin (Penelitian, 2018).

Kandungan vitamin A dan Vitamin C rosela cukup tinggi dibandingkan buah-buahan seperti jeruk, apel, pepaya dan jambu biji. Kandungan vitamin A dan vitamin C masing-masing 113,46 mg dan 214,68 mg per 100 gram ekstrak rosela (Ariviani, Fauza and Pawestri, 2018).

## **7) Vitamin C**

Vitamin C dapat meningkatkan absorpsi besi dalam bentuk nonheme hingga empat kali lipat, yaitu dengan merubah feri menjadi fero dalam usus halus sehingga mudah untuk diabsorpsi. Selain itu, vitamin C juga dapat menghambat pembentukan hemosiderin yang sukar dimobilisasi untuk membebaskan besi jika diperlukan. Salah satu upaya dalam mengatasi kadar haemoglobin rendah yaitu dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung vitamin C untuk membantu penyerapan. Vitamin C sebagai antioksidan berfungsi untuk mengikat oksigen sehingga tidak mendukung reaksi oksidasi (Tinggi *et al.*, 2019).

Vitamin C atau L-ascorbic acid yang dikandung ekstrak rosela merupakan senyawa hidrofilik. Senyawa ini merupakan antioksidan yang

penting dalam cairan ekstraseluler. Vitamin C secara efisien dapat mencegah terbentuknya superoksida, hidrogen peroksida, hipoklorit, radikal hidrosil, radikal peroksil dan radikal oksigen. Vitamin C lebih efektif dalam menghambat peroksidasi lemak oleh radikal peroksil bila dibandingkan komponen plasma lain seperti  $\alpha$  - tokoferol. Vitamin C dapat mencegah peroksidasi membran dengan meningkatkan aktifitas tokoferol dan mencegah kerusakan sel akibat radikal oksigen (Chin *et al.*, 2016)

### **8). Flavonoid**

Senyawa flavonoid adalah golongan terbesar senyawa polifenol, flavonoid berperan penting sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid tersebut dapat meningkatkan proses pembentukan eritrosit dalam sumsum tulang belakang dan memiliki efek immunostimulant. Sifat antioksidan flavonoid ini dapat menjaga tetap dalam bentuk ferro yang berhubungan dengan produksi methemoglobin, (Zihad *et al.*, 2019).

### **9). Kandungan Asam Lemak**

Salah satu yang unik dari rosela adalah rasa masam pada kelopak rosela yang menyegarkan, karena memiliki dua komponen senyawa asam yang dominan yaitu yaitu asam sitrat dan asam malat.

Selain kelopak bunga dan daun biji rosela kini juga banyak diteliti kandungan gizi. Kandungan lemak biji (*fatty oil*) rosela tergolong tinggi, yaitu 16,8 % pada kondisi kering, sedangkan kandungan air pada biji 12,9 %. Asam lemak dominan yang terkandung pada biji rosela adalah

asam palmitat dan asam oleat, diikuti oleh asam linoleat. Kandungan sterol utama pada lemak rosela adalah b-sitosterol mencapai 61,3%

Asam linoleat termasuk dalam kelompok asam lemak essential yang memiliki banyak fungsi bagi kesehatan tubuh manusia antara lain menurunkan kolesterol dan trigliserida, pembentukan jaringan tubuh, perkembangan saraf dan penglihatan, perkembangan gizi janin dalam kandungan serta meningkatkan kemampuan otak dan fungsi syaraf pusat. Dengan kandungan asam linoleat yang tinggi dalam minyak biji rosela maka dapat dimanfaatkan sebagai pangan fungsional dan produk Kesehatan (Nurnasari, Anggraeni and Nurindah, 2019).

Tabel 2.3. Kandungan asam lemak dalam biji rosela

<b>Jenis asam lemak</b>	<b>Jumlah (%)</b>
Asam oleat	34
Asam Linoleat	14,4
Asam palimitat	35,2
Asam miristat	2,1
Asam Palmitoleat	2
Asam stearat	3,4

Sumber ; (Siswanto and Agustiningsih, 2014)

#### **10). Kandungan asam Amino**

Ada sekitar 18 asam amino yang diperlukan tubuh terdapat dalam kelopak bunga rosela, termasuk ariginin dan lisin yang berperan dalam proses peremajaan sel tubuh. Berikut disajikan jenis-jenis asam amino yang terkandung dalam kelopak rosela.

Tabel 2.4. Kandungan asam amino ekstrak rosela segar

<b>Jenis Asam Amino</b>	<b>Kandungan (mg/100 gram)</b>
Arginin	3,6
Cystine	1,3
Histidin	1,5
Isoleusin	3,0
Leusin	5,0
Liisin	3,9
Metionin	1,0
Fenilalanin	3,2
Threonine	3,0
Triptopan	-
Tirosin	2,2
Valin	3,8
Asam aspartat	16,3
Asam Glutamat	7,2
Alanin	3,7
Glisin	3,8
Prolin	5,6
Serin	3,5

**Sumber :** (Aregbesola, Faborode and Ezeokoli, 2016)

## **B. Anemia Defisiensi Besi**

Anemia defisiensi besi adalah anemia yang timbul akibat berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis, karena cadangan besi kosong (depleted iron store) yang pada akhirnya mengakibatkan pembentukan hemoglobin berkurang. Anemia defisiensi besi ditandai oleh anemia hipokromik mikrositer dan hasil laboratorium yang menunjukkan cadangan besi kosong. Hal ini disebabkan tubuh manusia mempunyai kemampuan terbatas untuk menyerap besi dan seringkali tubuh mengalami kehilangan besi yang berlebihan yang diakibatkan perdarahan. (Fitriany and Saputri, 2018)

Tabel.2.5 Parameter Kadar Hemoglobin Normal

Kelompok	Batas Normal Hb(g/dl)
Anak 6 bulan - 5 tahun	11
Anak 5 tahun – 11 tahun	11,5
Anak 12 tahun – 14 tahun	12
Wanita dewasa tidak hamil	12
Wanita hamil	11
Laki-laki dewasa	13

Sumber : (Potter, 2013)

Kekurangan zat besi didefinisikan sebagai kondisi terkait Kesehatan dimana ketersediaan zat besi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. (Cappellini *et al.*, 2017)

Pada anemia defisiensi besi, konsentrasi hemoglobin dan atau volume eritrosit berkurang karena individu memiliki zat besi yang tidak cukup untuk diproduksi sel darah merah. Kekurangan zat besi, dan anemia defisiensi besi yang dihasilkan, dapat timbul dari penyebab yang terkait dengan kehilangan kronis, penurunan asupan atau penyerapan zat besi, peningkatan kebutuhan zat besi atau peradangan kronis.(Cappellini *et al.*, 2017)

Semua sel dalam tubuh membutuhkan sejumlah zat besi, tetapi zat besi dapat bersifat toksik pada sel,terutama pada neuron.Oleh karena itu, untuk mempertahankan kadar zat besi yang dibutuhkan dan menghindari kadar toksiknya, tubuh telah mengembangkan sistem untuk mengatur jumlah zat besi yang dapat masuk ke tubuh melalui absorpsi usus. Tubuh hanya mengabsorpsi zat besi secukupnya untuk mengganti jumlah zat besi yang hilang setiap hari.Setelah zat besi diabsorpsi,zat besi tersebut

dibawa oleh protein plasma yang disebut transferrin, sebuah globulin- $\beta$ , Protein ini membawa zat besi ke berbagai jaringan untuk disimpan dalam jaringan dan membawa zat besi dari sel darah merah (SDM) yang lisis Kembali ke sumsum tulang untuk menjalani daur ulang menjadi SDM yang baru.

Hanya sekitar 1 mg zat besi yang sebenarnya hilang setiap harinya melalui keringat, kulit yang terkelupas, dan dari lapisan GI dan perkemihan. Oleh karena tubuh mendaur ulang zat besi yang efisien, hanya sedikit zat besi yang biasanya diperlukan dalam diet, dan Sebagian besar diet dapat menggantikan kadar zat besi yang hilang. Walaupun demikian, dalam situasi Ketika terjadi kehilangan darah, seperti pada perdarahan internal atau aliran menstruasi yang berlebihan, keseimbangan kadar zat besi negative dapat terjadi, dan pasien dapat mengalami anemia defisiensi zat besi. kondisi ini juga dapat terjadi pada penyakit GI tertentu, Ketika pasien tidak dapat mengabsorpsi zat besi dari saluran GI. kondisi ini biasanya diobati dengan terapi pengganti zat besi.

Tuntutan zat besi bervariasi sepanjang hidup wanita, wanita usia reproduktif berisiko defisiensi besi absolut Ketika pasokan zat besi dari makanan mereka tidak dapat memenuhi permintaan tambahan dari kehilangan darah menstruasi. Pada pasca menopause, kehilangan darah paling sering karena perdarahan dari saluran pencernaan. Perdarahan yang menghasilkan kehilangan zat besi harian 5 mg atau lebih tinggi adalah penyebab utama defisiensi besi absolut yang tidak dapat

dikompensasi dengan peningkatan penyerapan usus, sehingga menyebabkan berkurangnya cadangan besi, perdarahan menstruasi berat (HMB), khususnya, menghasilkan kehilangan darah berulang yang parah dan merupakan penyebab utama defisiensi besi pada wanita usia reproduksi, selama kehamilan, wanita membutuhkan tambahan 500 hingga 1000 mg zat besi sebagai hasil dari ekspansi volume plasma dan massa sel darah merah, dan untuk memenuhi permintaan janin yang sedang tumbuh (Soppi, 2018). Kebutuhan zat besi harian bervariasi selama kehamilan, meningkat sekitar 10 kali lipat dari 0,8 mg/hari pada trimester pertama hingga 4-5 mg/hari, pada trimester kedua dan > 6 mg/hari pada trimester ketiga. Perbedaan antara asupan zat besi dan kebutuhan zat besi bahkan lebih jelas pada wanita hamil dari pada wanita tidak hamil, dan kesenjangan ini melebar saat kehamilan berlanjut, bahkan pada individu dengan diet optimal. Peningkatan kebutuhan zat besi pada tahap akhir kehamilan dapat dipenuhi dengan peningkatan penyerapan zat besi dan mobilisasi zat besi, yang dikoordinasikan oleh downregulasi hepcidin. dalam keadaan kekurangan zat besi dan hepcidin, risiko anemia defisiensi absolut meningkat Setelah bayi baru lahir. Permintaan zat besi untuk wanita itu lebih rendah, meskipun kebutuhan zat besi (10 mg/hari) tetap meningkat untuk memenuhi kebutuhan zat besi selama menyusui (Fisher and Nemeth, 2017).

Zat besi memainkan peran integral dalam berbagai fungsi fisiologis, oleh karena itu, konsekuensi Kesehatan dari defisiensi besi dan anemia

defisiensi sangat luas dan berpotensi serius jika tidak ditangani. Gejalanya sering tidak spesifik tetapi bisa meliputi kelelahan, iritabilitas, rambut rontok, konsentrasi buruk, jantung berdebar dan pusing. Dalam kasus yang parah anemia defisiensi besi, takikardia, edema, pergelangan kaki dan gagal jantung dapat muncul, khususnya, dampak defisiensi besi meluas ke semua aspek kehidupan. Dengan penderita melaporkan efek samping pada kinerja dan kualitas hidup, sebuah studi questioner menunjukkan bahwa di antara wanita yang melaporkan pernah memiliki zat besi rendah, kesejahteraan fisik dan mental secara signifikan lebih rendah dari pada wanita tanpa Riwayat kekurangan zat besi wanita dengan HMB, dan mereka yang selama kehamilan atau post partum, sangat rentan terhadap konsekuensi kekurangan zat besi (Percy and Mansour, 2017).

HMB dapat didefinisikan sebagai kehilangan darah menstruasi yang berlebihan (diukur secara obyektif lebih besar dari 80 ml per periode menstruasi) yang dikaitkan dengan peningkatan risiko anemia secara signifikan namun, HMB sulit untuk diukur dalam praktik rutin, dan dalam istilah klinis didefinisikan sebagai kehilangan darah menstruasi berlebihan yang mengganggu kualitas fisik, sosial, emosional pada wanita (Yousefi *et al.*, 2020).

Defisiensi besi dan anemia defisiensi besi umumnya dilaporkan pada wanita dari segala usia dengan HMB. Sebuah studi yang dilakukan di Swiss pada 2010 melaporkan bahwa HMB adalah penyebab mendasar pada hampir setengah dari pasien yang dirawat karena defisiensi atau

anemia defisiensi besi (Breymann and Auerbach, 2017) dalam sebuah survei besar di Eropa mengamati bahwa 63 % wanita berusia 18 hingga 57 tahun dengan HMB didiagnosis dengan defisiensi besi atau anemia defisiensi besi (Bruinvels *et al.*, 2016) Selain itu dalam tinjauan retrospektif catatan medis elektronik dari 114 gadis remaja dan wanita muda (berusia 9 hingga 19 tahun) dengan HMB, 51 % ditemukan kekurangan zat besi (Soppi, 2019). HMB dapat timbul dari patologi uterus, koagulopati, disfungsi ovulasi atau penyebab iatrogenik. Menurut FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et de Obstetrique) ada Sembilan kunci kategori perdarahan uterus abnormal yang dapat diatur menggunakan akronim PALMCOEIN: ke kelompok PALM terdiri dari entitas structural. (Kocaoz, Cirpan and Degirmencioglu, 2019)

Kekurangan zat besi dan anemia defisiensi besi pada HMB menyebabkan kerugian besar pada Kesehatan dan kesejahteraan wanita, meningkatkan morbiditas dan memberikan efek samping yang serius pada kualitas hidup. Satu studi cross sectional berbasis komunitas terhadap 1.547 wanita Swedia berusia 40 hingga 45 tahun melaporkan Kesehatan yang secara signifikan lebih buruk terkait kualitas hidup, persepsi negative yang jauh lebih besar, dan keterbatasan kegiatan social dan professional diantara wanita dengan HMB dibandingkan dengan mereka yang kehilangan darah menstruasi normal. Diantara gadis remaja, anemia defisiensi besi parah karena HMB telah dikaitkan dengan persyaratan untuk rawat inap dan transfusi darah. Bukti yang berkembang

juga mendukung implikasi negative HMB pada kualitas fisik, emosional, social dan material dari penderita (Samani *et al.*, 2018)

Anemia defisiensi besi lazim diantara wanita hamil diseluruh dunia, dengan 14 – 75 % terpengaruh. Kehadiran anemia defisiensi besi selama kehamilan dapat menyebabkan komplikasi ibu yang serius, seperti peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan peningkatan risiko dan dampak perdarahan obstetrik, serta persyaratan untuk transfuse darah peripartum (Tandon, Jain and Malhotra, 2018) yang didefinisikan sebagai kehilangan darah 500 ml atau lebih tinggi dari saluran genital dalam 24 jam pertama selama melahirkan (Briley *et al.*, 2014) bukti terbaru menunjukkan bahwa resiko kematian bagi wanita yang mengalami perdarahan postpartum hampir tujuh kali lipat lebih tinggi jika mereka mengalami anemia pada awal kehamilan (Interval kepercayaan 95 % 3,77 (Tort *et al.*, 2015).

Anemia defisiensi besi pada kehamilan juga dampak buruk pada keturunannya, menghasilkan peningkatan risiko persalinan premature dan berat lahir rendah, keterlambatan perkembangan fisik dan kognitif dan peningkatan morbiditas (Dreyfuss, 1998) Efek merugikan dari defisiensi besi dan anemia defisiensi besi pada perkembangan bayi juga dapat terjadi secara tidak langsung. Khususnya, gejala pada ibu yang disebabkan oleh kekurangan zat besi (kelelahan dan depresi) dapat secara negatif mempengaruhi hubungan pada anak-anak (Istri *et al.*, 2020) yang telah didiagnosis dengan kekurangan zat besi pada masa

bayi (usia 6 – 24 bulan) menunjukkan kinerja yang buruk pada aspek kapasitas mental, perkembangan motorik dan fungsi sosial-emosional. Ketika dinilai pada usia mulai dari usia prasekolah hingga remaja (Irsa, 2016).

Anemia defisiensi besi sebelum persalinan (Bersama-sama dengan kehilangan darah yang berlebihan saat melahirkan) adalah penyebab utama anemia post partum, yang telah dilaporkan pada setidaknya 50 % wanita Eropa yang telah melahirkan dan pada 50 – 80 % dari mereka yang mengalami negara Eropa (Milman, 2012). Berkurangnya produksi susu dan pemendekan periode laktasi dapat disebabkan oleh defisiensi besi atau anemia defisiensi besi selama periode post partum (Wirahartari, Herawati and Wandu, 2019). Kesehatan wanita post partum dengan anemia defisiensi juga dapat dipengaruhi secara serius dengan peningkatan risiko depresi postpartum dibandingkan dengan wanita dengan status besi normal (Kusumawardani, Rodiani and Prabowo, 2018).

### **C. Metabolisme besi**

Zat besi merupakan kebutuhan penting. Besi yang berlebihan disimpan dalam jaringan, bagaimanapun beracun, menyebabkan kerusakan pada miokardium, pankreas dan hati khususnya. Karena tubuh tidak memiliki metode aktif untuk ekskresi zat besi, status zat besi sebagian besar dikendalikan oleh penyerapannya. Namun, kapasitas untuk menyerap zat besi terbatas dan setiap peningkatan kehilangan zat besi, karena perdarahan, sangat mungkin mengakibatkan keseimbangan

zat besi yang negatif dan defisiensi zat besi. Faktor-faktor ini menjelaskan tingginya prevalensi kekurangan zat besi.

Biasanya, setidaknya 60% dari zat besi tubuh ada dalam Hb sel darah merah. Sekitar 30% disimpan dalam sistem retikuloendotelial, terutama di sumsum tulang, sebagai feritin dan hemosiderin. Sebagian kecil dari total besi tubuh terdapat di jaringan lain, terutama otot, dan enzim yang mengandung besi. Besi jaringan ini relatif disimpan selama keadaan defisiensi besi. Hanya sebagian kecil dari total besi tubuh yang diangkut, melekat pada protein pembawa transferin.

Feritin adalah kompleks protein-besi. Protein, apoferritin, adalah cangkang yang terdiri dari 22 subunit. Inti terdiri dari besi oksihidrida. Hemosiderin terdiri dari agregat feritin yang terdegradasi sebagian. Feritin hadir di semua jaringan, tetapi terutama di makrofag sumsum tulang dan limpa dan di hepatosit. Sejumlah kecil dapat dideteksi dalam plasma dan, karena berasal dari kumpulan penyimpanan besi tubuh, konsentrasinya dengan demikian merupakan indikator akurat dari simpanan besi tubuh. Konsentrasi feritin serum yang rendah merupakan tes konfirmasi yang berguna untuk defisiensi besi. Namun, karena feritin adalah protein respons fase akut, konsentrasi dalam plasma bukanlah panduan yang dapat diandalkan untuk penyimpanan zat besi tubuh dengan adanya infeksi, peradangan, penyakit hati, dan neoplasia yang semuanya menghasilkan peningkatan feritin serum yang terukur meskipun terjadi deplesi zat besi jaringan. .

Ferritin larut dalam air dan tidak terlihat dengan mikroskop cahaya; hemosiderin tidak larut dan membentuk butiran kuning. Ketika terkena potasium ferrocyanide (pewarnaan Perls) butirannya berwarna biru kehitaman. Oleh karena itu, pemeriksaan aspirasi sumsum tulang yang diwarnai dengan pewarnaan Perls dapat digunakan untuk menilai simpanan besi tubuh secara andal. Ketika simpanan besi normal, hemosiderin terlihat, terutama di sel retikuloendotelial sumsum tulang. Pada kelebihan zat besi, sebagian besar zat besi dalam bentuk hemosiderin dan dapat dengan mudah diidentifikasi.

Transferin adalah beta-globulin pengikat besi yang bertanggung jawab untuk transportasi dan pengiriman besi ke reseptor pada sel eritroid yang belum matang. Setiap molekul transferin dapat mengikat dua atom besi, tetapi biasanya transferin hanya sepertiga jenuh (sehingga konsentrasi besi serum biasanya sepertiga dari total kapasitas pengikatan besi serum) menyediakan kelebihan kapasitas yang tersedia untuk meningkatkan transportasi besi dari usus, jika perlu. Transferin digunakan kembali setelah mengirimkan besinya. Oleh karena itu, saturasi transferin yang rendah merupakan diagnosis defisiensi zat besi, sedangkan tingkat yang tinggi merupakan ciri kelebihan zat besi seperti yang terjadi pada hemokromatosis.

Untuk menjaga keseimbangan zat besi, zat besi yang cukup harus diserap untuk menggantikan zat besi yang hilang dari saluran kemih dan

gastrointestinal sebagai sel gudang dan keringat, bersama dengan kebutuhan tambahan.

Kebutuhan zat besi harian adalah:

- |                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| 1. pria dewasa       | 1.0 mg            |
| 2. anak              | 1.5 mg            |
| 3. wanita hamil      | 1,5 hingga 3,0 mg |
| 4. wanita menstruasi | 2.0 mg.           |

Karena diet Barat hanya mengandung 10 sampai 20 mg zat besi per hari dan hanya maksimal sepertiga dari ini yang dapat diserap, kehilangan kelebihan zat besi hanya beberapa miligram pasti akan mengakibatkan keseimbangan zat besi negatif dan akhirnya penipisan simpanan zat besi. Satu mililiter darah mengandung 0,5 mg zat besi. Dengan demikian kehilangan 10 mL darah setiap hari akan melebihi kapasitas untuk menyerap zat besi yang cukup, dari makanan. Ini menjelaskan temuan beberapa derajat penipisan zat besi pada 25% atau lebih wanita yang sedang menstruasi.

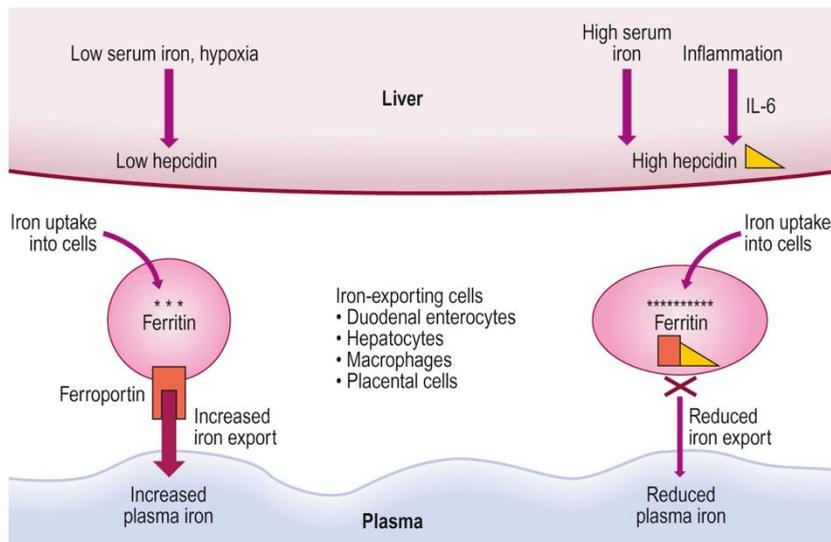
Penyerapan besi terjadi di duodenum dan jejunum bagian atas. Besi hem hadir dalam daging dan mudah diserap, dengan sedikit efek dari komponen makanan lainnya. Besi anorganik dalam sayuran dan sereal sebagian besar trivalen dan dapat dikomplekskan menjadi asam amino dan asam organik, dari mana ia harus dilepaskan dan direduksi menjadi keadaan divalen untuk penyerapan. Asam klorida yang diproduksi oleh lambung, dan asam askorbat dalam makanan, mendukung

penyerapannya. Sebaliknya, fosfat dan fitat dalam beberapa makanan membentuk endapan dan mencegah penyerapan

Mekanisme yang mengendalikan laju penyerapan zat besi menjadi lebih dipahami. Pengaruh utama adalah total simpanan besi tubuh dan kecepatan eritropoiesis. Jadi, jika simpanan besi penuh, proporsi yang lebih kecil dari besi makanan yang tersedia diserap; ketika eritropoiesis lebih aktif, karena penghancuran sel darah merah prematur, misalnya, zat besi ekstra diserap dari makanan meskipun total simpanan mungkin tinggi. Ini adalah ciri pada talasemia, dan kelebihan zat besi dapat terjadi bahkan pada individu yang tidak bergantung pada transfusi. Pengatur utama keseimbangan besi adalah hepcidin protein hati asam 26-asam amino. Dalam banyak cara hepcidin bekerja pada homeostasis besi mirip dengan cara kerja insulin pada homeostasis glukosa. Peningkatan besi plasma selama pemuatan besi menyebabkan produksi hepcidin yang cepat oleh hati yang, pada gilirannya, menghambat penyerapan besi usus dan pergerakan besi dari simpanan di sel pengekspor besi. Hal ini dicapai dengan hepcidin menurunkan regulasi protein transfer membran plasma ferroportin. Besi akibatnya terperangkap dalam sel pengekspor besi, termasuk enterosit duodenum. Kadar besi plasma kemudian turun. Sebaliknya, kadar zat besi yang rendah menyebabkan penurunan regulasi hepcidin hati dan peningkatan transfer zat besi dari usus dan zat besi.

Mengekspor sel sehingga kadar besi plasma meningkat (Gbr.7). Banyak keadaan inflamasi menghasilkan produksi sitokin yang memediasi

proses penyakit. Sitokin ini (terutama IL-6) menghasilkan peningkatan pelepasan hepcidin dan perkembangan anemia penyakit kronis/peradangan melalui mekanisme yang dijelaskan di atas.



**Gambar 7.** Peran hepcidin hati dalam mengatur zat besi.(Simon Cross, 2018)

Hepcidin mengikat ferroportin dan menginternalisasinya, menjebak besi di dalam sel pengeksport besi. IL-6, Interleukin-6.

Penyerapan besi diatur secara ketat oleh protein yang dikodekan gen HFE yang diekspresikan terutama pada hepatosit dan pada sel epitel di saluran pencernaan. Protein ini berinteraksi dengan protein lain yang disintesis di hati yang disebut hepcidin. Selain itu, protein HFE berinteraksi dengan reseptor transferin. Pada hemokromatosis herediter atau primer, kadang-kadang dikaitkan dengan penyakit lain seperti diabetes tipe 2, mutasi pada gen HFE yang menghasilkan substitusi asam amino tunggal pada posisi kritis dalam urutan asam amino, seperti sistein-to -

tirosin 282 (C282Y) dan histidin menjadi asam aspartat 63 (H63D), menyebabkan protein ini gagal mengatur penyerapan zat besi di usus, mengakibatkan kelebihan zat besi. Terjadinya hemokromatosis herediter berada pada urutan 1 per 200 hingga 300 individu, menjadikan kondisi ini penting sebagai penyebab kelebihan zat besi. Studi terbaru telah lebih lanjut menentukan bahwa pasien yang telah menerima lebih dari 10 transfusi dengan sel darah merah berada pada risiko untuk mengembangkan hemochromatosis didapat. (Simon Cross, 2018)

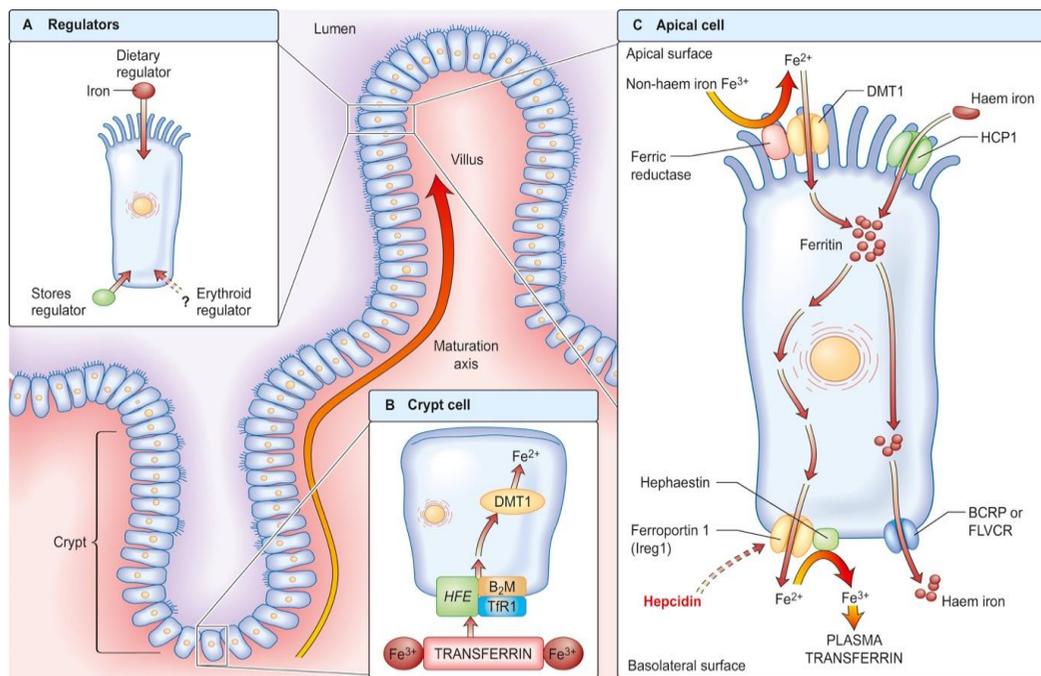
#### **D.Penyerapan Besi Dari Saluran Usus**

Besi diserap dari seluruh bagian usus halus, sebagian besar melalui mekanisme berikut. Hati mensekresi apotransferin dalam jumlah sedang ke dalam empedu, yang mengalir melalui saluran empedu ke duodenum. Di sini, apotransferin berikatan dengan besi bebas dan juga dengan senyawa besi tertentu, seperti hemoglobin dan mioglobin dari daging, dua sumber besi terpenting dalam makanan. Kombinasi ini disebut transferin. Pada gilirannya, ia tertarik dan berikatan dengan reseptor di membran sel epitel usus. Kemudian, melalui pinositosis, molekul transferin, yang membawa simpanan besinya, diserap ke dalam sel epitel dan kemudian dilepaskan ke dalam kapiler darah di bawah sel-sel ini dalam bentuk transferin plasma .

Penyerapan zat besi dari usus sangat lambat, pada tingkat maksimum hanya beberapa miligram per hari. Laju absorpsi yang lambat

ini berarti bahwa meskipun terdapat sejumlah besar zat besi dalam makanan, hanya sebagian kecil yang dapat diserap

Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan besi dan heme besi ditunjukkan pada Gambar 8.



**Gambar 8.**Penyerapan dan transportasi zat besi (Kuma and Clark, 2020)

(A) Pengaturan penyerapan zat besi usus. Sel-sel penyerap besi dari epitel duodenum berasal dari kriptus usus dan bermigrasi ke arah ujung vili saat mereka berdiferensiasi (sumbu pematangan). Penyerapan besi usus diatur oleh setidaknya tiga mekanisme independen, meskipun protein hepsidin adalah kuncinya. Pertama, penyerapan zat besi dipengaruhi oleh asupan zat besi makanan baru-baru ini (pengatur makanan). Setelah bolus makanan dalam jumlah besar, sel-sel absorptif

menjadi resisten terhadap pengambilan besi selama beberapa hari. Kedua, penyerapan zat besi dapat dimodulasi secara signifikan sebagai respons terhadap simpanan zat besi tubuh (regulator zat besi). Ketiga, sinyal mengkomunikasikan keadaan eritropoiesis sumsum tulang ke usus (regulator eritroid). (B) Sel-sel kript duodenum merasakan status besi tubuh melalui pengikatan transferin ke kompleks gen HFE/B2 M/TfR1. Enzim sitosolik mengubah keadaan oksidatif besi dari besi ( $\text{Fe}^{3+}$ ) menjadi besi ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Penurunan konsentrasi besi sel crypt meningkatkan regulasi transporter logam divalen (DMT1). Ini meningkat ketika sel-sel crypt bermigrasi ke atas vili dan menjadi sel-sel absorptif yang matang. (C) sel apikal. Besi makanan direduksi dari ferri menjadi ferro oleh brush border ferric reductase. DMT1 memfasilitasi penyerapan zat besi dari lumen usus. Protein ekspor, mis. ferroportin 1 dan hephaestin, mentransfer besi dari enterosit ke dalam sirkulasi, tergantung pada tingkat hepcidin. Jalur kedua menyerap besi heme utuh ke dalam sirkulasi melalui BCRP dan FLVCR. BCRP, protein tahan kanker payudara; B2M,  $\alpha$ 2-mikroglobulin; FLVCR, subkelompok virus leukemia kucing C; HCP1, protein pembawa hem-1; HFE, gen hemokromatosis herediter; TfR1, reseptor transferin.

Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan zat besi

1. Zat besi hem diserap lebih baik daripada besi non-hem
2. Besi besi diserap lebih baik daripada besi besi
3. Keasaman lambung membantu menjaga zat besi dalam keadaan besi dan larut dalam usus bagian atas

4. Pembentukan kompleks yang tidak larut dengan fitat atau fosfat menurunkan penyerapan zat besi
5. Penyerapan zat besi meningkat dengan simpanan zat besi yang rendah dan peningkatan aktivitas eritropoietik, mis. perdarahan, hemolisis.
6. Penyerapan menurun pada kelebihan zat besi, kecuali pada hemokromatosis herediter, di mana ia meningkat

Zat besi hem makanan lebih cepat diserap dari pada besi non-hem yang berasal dari sayuran dan biji-bijian. Sebagian besar hem diserap di usus proksimal, dengan kapasitas absorptif menurun di bagian distal. Pengangkut hem usus HCP1 (protein pembawa hem 1) telah diidentifikasi dan ditemukan sangat diekspresikan dalam duodenum. Ini diregulasi oleh hipoksia dan defisiensi besi. Beberapa besi hem dapat diserap secara utuh ke dalam sirkulasi melalui sel oleh dua protein pengekspor: BCRP (protein tahan kanker payudara) dan FLVCR (virus leukemia kucing subkelompok C) (lihat Gambar 8).

Penyerapan besi non-hem terjadi terutama di duodenum. Besi non-hem dilarutkan dalam pH lambung yang rendah dan direduksi dari ferri menjadi bentuk ferro oleh brush border ferric reductase. Sel-sel dalam kriptus duodenum mampu merasakan kebutuhan zat besi tubuh dan menyimpan informasi ini saat mereka matang menjadi sel-sel yang mampu menyerap zat besi di ujung vili. Sebuah protein, pengangkut logam divalen 1 (DMT1) atau protein makrofag terkait resistensi alami

(NRAMP2), mengangkut besi (dan logam lainnya) melintasi permukaan apikal (luminal) sel mukosa di usus kecil.

Begitu berada di dalam sel mukosa, besi dapat ditransfer melintasi sel untuk mencapai plasma, atau disimpan sebagai ferritin, status zat besi tubuh pada saat sel absorptif berkembang dari sel crypt mungkin merupakan faktor penentu yang penting. Besi yang disimpan sebagai ferritin akan hilang ke dalam lumen usus ketika sel-sel mukosa dilepaskan, ini mengatur keseimbangan zat besi. Mekanisme transpor besi melintasi permukaan basolateral sel mukosa melibatkan protein pengangkut, ferroportin 1 (FPN 1), melalui elemen responsif besi (IRE). Protein pengangkut ini membutuhkan protein aksesori multitembaga, hephaestin.

Kandungan zat besi tubuh diatur secara ketat oleh kontrol penyerapan zat besi tetapi tidak ada mekanisme fisiologis untuk menghilangkan kelebihan zat besi dari tubuh. Molekul kunci yang mengatur penyerapan zat besi adalah hepcidin, peptida asam amino 25 yang disintesis di hati. Hepcidin bekerja dengan mengatur aktivitas ferroportin protein pengekspor besi dengan mengikat ferroportin, menyebabkan internalisasi dan degradasinya, dan dengan demikian mengurangi pengeluaran besi dari jaringan pengekspor besi ke dalam plasma. Oleh karena itu, kadar hepcidin yang tinggi (terjadi pada keadaan inflamasi) melalui sitokin inflamasi, mis. IL-6, akan menghancurkan ferroportin dan membatasi penyerapan zat besi, dan kadar hepcidin yang rendah (misalnya pada anemia, simpanan zat besi yang rendah, hipoksia)

akan mendorong penyerapan zat besi. Misalnya, pada pasien dengan hemokromatosis, mutasi pada gen HFE, HJV dan TfR2 mengganggu sintesis hepsidin.

Oleh karena itu, dalam sel usus, defisiensi hepcidin menyebabkan lebih sedikit ferroportin yang terikat dan dengan demikian lebih banyak besi yang akan dilepaskan ke dalam plasma. (Kuma and Clark, 2020)

### **E. Ferritin**

Molekul ferritin adalah protein dengan kerangka yang berongga (hollow protein shell), terdiri dari 24 subunit polipeptida, dengan berat molekul keseluruhan sekitar 500 kDa yang dapat menyimpan hingga 4.500 atom besi feri (Suega, 2015). Ferritin adalah molekul penyimpan besi utama di semua jaringan mamalia dan terdiri dari campuran dari dua sub unit yang disebut sebagai L-dan H-ferritin. Secara umum, ferritin yang lebih banyak ferritin sub unit Lnya merupakan karakteristik pada organ yang menyimpan besi dalam waktu lama (misalnya hati dan limpa) dan ferritin ini biasanya memiliki rata-rata kandungan besi yang relatif tinggi (1.500 Fe atom/molekul atau lebih). Sedangkan ferritin yang lebih banyak mengandung ferritin subunit H merupakan karakteristik dari ferritin di jantung dan otak yang memiliki rata-rata besi relatif rendah (kurang dari 1.000 Fe atom/molekul). Rantai ferritin H penting untuk oksidasi Fe 2+ sedangkan rantai – L membantu dalam pembentukan inti ferritin. Ferritin tidak inert dan terus-menerus turn over. Besi yang disimpan dalam ferritin

tersedia untuk dimanfaatkan oleh protein fungsional lainnya dan dapat dimobilisasi setelah didegradasi di lisosomal. Mekanisme bagaimana besi didonorkan pada ferritin untuk disimpan tetap sulit dipahami. Namun, sebuah penelitian telah mengidentifikasi poly(rC)-binding protein 1 (PCBP1) sebagai komponen kunci dari jalur ini. PCBP1 mengikat besi, dan dapat juga mengikat langsung ke ferritin untuk memfasilitasi pengisian besi. Selain itu, knocking down PCBP1 dengan siRNA dalam sel manusia akan menurunkan kadar besi di ferritin dan meningkatkan pool besi pada sitosol (Philpott *et al.*, 2017).

Induksi sintesis ferritin sebagai respon terhadap pemberian besi pertama kali diamati Granick dalam mukosa gastrointestinal marmut setelah diberikan besi. Responnya cepat dan hal ini mungkin mencerminkan kebutuhan untuk membatasi paparan sel terhadap pro-oksidan besi yang bebas. Induksi yang diperantarai besi pada ekspresi ferritin Sebagian besar terjadi paska-transkripsi dan melibatkan pengikatan IRP pada stem loop IRE yang terdapat di daerah UTR 5 „ pada kedua mRNA H dan L-ferritin. Dalam kondisi kadar besi yang tinggi, mRNA ferritin diproduksi secara efisien. Namun, ketika kadar besi seluler turun, kadar protein ferritin juga diturunkan. Penurunan ferritin secara langsung terkait dengan posisi IRE dalam 5 „UTR. Posisi IRE di kedua rantai ferritin H dan L kurang dari 40 basa dari AUG site dan pengikatan IRP pada IRE ini akan mencegah pengikatan kompleks eukaryotic initiation factor (eIF4F) pada protein sub unit ribosom 43S yang diperlukan

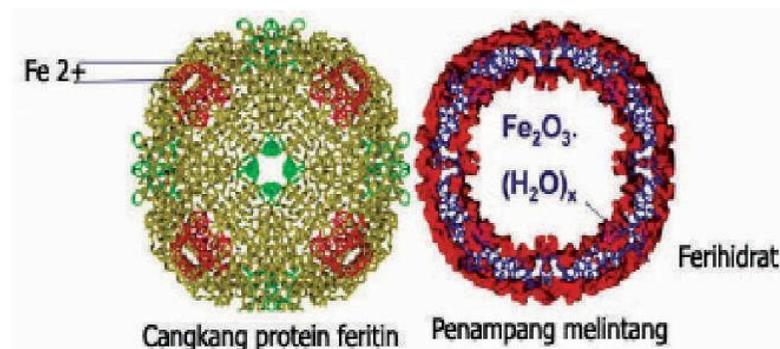
untuk terjadinya proses translasi protein. Sejumlah kecil ferritin, normal beredar dalam serum. Pada manusia, serum ferritin tampaknya sebagian besar terdiri dari bentuk glikosilasi dari ferritin L, yang memiliki kandungan besi yang tinggi.

Dalam subyek sehat yang normal, ada korelasi erat antara serum ferritin dan kandungan besi dalam tubuh dimana 1 mg/L serum ferritin setara dengan sekitar 8 – 10 mg besi jaringan. Kadar serum ferritin berkisar 18-270 mg/L pada pria dan 18 – 150 mg/L pada wanita. Serum ferritin berasal dari ferritin jaringan dan dapat dikeluarkan dari hati dan dari sel limfoid. diamati bahwa glikosilasi ferritin L, mirip dengan yang terdapat dalam serum, dapat secara aktif dikeluarkan dari sel hepatoma manusia (Truman-Rosentsvit *et al.*, 2018)

Bentuk dari ferritin diidentifikasi yang berlokasi di mitokondria. Ferritin mitokondria ini dikode gen yang intronless pada kromosom 5q23 namun, tidak seperti ferritin sitosol, bentuk mitokondria ini tidak memiliki IRE 5' „. Ferritin ini adalah 79% identik dengan ferritin H sitosol, namun memiliki long amino acid N-terminal mitochondrial import sequence yang terpotong selama pemrosesan, dan menunjukkan aktivitas feroksidase (Gao and Chang, 2014). Ekspresi mRNA ferritin mitokondria yang tertinggi terdapat di jaringan yang tingkat metabolismenya aktif seperti testis dan tidak tampak pada jaringan yang terkait secara eksplisit dengan penyimpanan besi seperti hati dan limpa. Ferritin mitokondria ini juga dapat menyimpan besi, dan hal ini menunjukkan bahwa peran utama dari

protein ini mungkin untuk melindungi sel yang menghasilkan spesies oksigen reaktif tingkat tinggi selama metabolisme di mitokondria dari efek pro-oksidan besi (Gong *et al.*, 2017)).

Dalam kondisi kelebihan besi, beberapa ferritin selular dapat diubah menjadi penyimpanan dalam bentuk lain yang dikenal sebagai hemosiderin, yang dapat diidentifikasi secara jelas pada jaringan yang menyimpan besi, termasuk limpa, hati dan sumsum tulang. Keduanya, ferritin dan hemosiderin ditemukan dalam struktur lisosomal yang disebut siderosom. Hemosiderin biasanya tidak larut dan umumnya dianggap sebagai produk dari degradasi ferritin. Ukuran partikel hemosiderin lebih kecil dari pada ukuran core ferritin sitosol dan terbentuk setelah degradasi ferritin di lisosom. Enzim-enzim yang memproses degradasi ini belum teridentifikasi

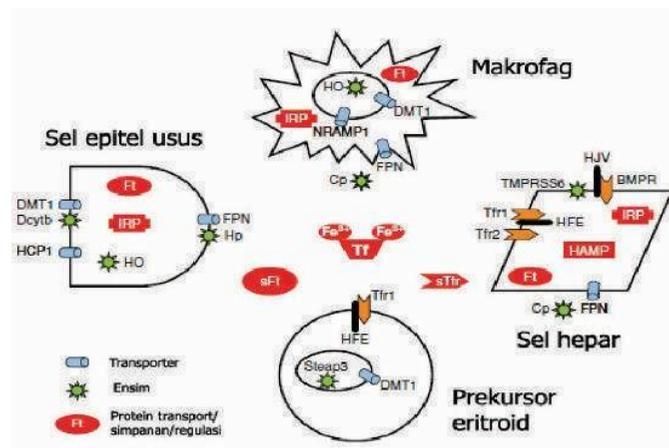


**Gambar.9** Cangkang dari ferritin yang terdiri dari 24 rantai-rantai peptide kombinasi antara H dan L dengan komposisi yang berbeda-beda tergantung jenis selnya (Suega, 2015)

## **F. Divalent Metal Transporter1 (DMT1)**

Divalent Metal Transporter1(DMT1) (Anderson, Frazer and McLaren, 2009) (gambar.11) yang juga dikenal sebagai divalen cation transporter, (DCT1), natural resistance associated macrophage protein2 (NRAMP2) (Piperno, Pelucchi and Mariani, 2020) dan solute-linked carrier family 11 (proton-coupled) pengangkut ion logam divalen, anggota 2 (SLC11A2) mengangkut besi feromelintasi membran apikal epitel usus. Sebagai tambahan pada peran pentingnya dalam penyerapan besi non heme, DMT1 juga diperlukan untuk pengeluaran besi yang terikat transferin dari endosomal. Gangguan DMT1 pada tikus telah mengkonfirmasi perannya baik dalam penyerapan besi di usus dan dalam proses pematangan prekursor eritroid menjadi eritrosit matang (Nayak, Roth and McGavern, 2015). Fungsi ini didukung lebih jauh dengan bukti yang menunjukkan bahwa mutasi pada DMT1 pada tikus mk/mk (Camaschella, 2013), tikus Belgrade dan manusia dapat menimbulkan anemia mikrositik. Setidaknya ada empat isoform DMT1 melalui penggantian sambungan di ekson 16 dan kehadiran dua bagian pembuka transkripsi mulai ekson 1A dan 1B berurutan. Sambungan pada ekson 16 menimbulkan dua varian yang berbeda pada 19-25 asam amino terminal dan 3' untranslated region (UTR) mereka; salah satu variannya mengandung unsur responsive besi (IRE = iron responsive element) di 3' UTR sedangkan lainnya tidak memiliki urutan ini. Isoform yang mengandung IRE 3' bisa dipengaruhi regulasi sistem IRE-IRP. Keempat

isoform dapat dideteksi pada berbagai tingkat dalam sel epitel usus, dan sementara varian berisi ekson 1A/IRE diperkirakan merupakan isoform fungsional yang dominan pada penyerapan besi di usus. Keempat isoform dapat mengangkut besi dengan efisiensi yang sama. Dalam endosom intraseluler, tampaknya ada diferensiasi lokasi isoform DMT1 yang berbeda. Varian yang mengandung IRE terlokalisasi pada bagian akhir endosome dan lisosom sedangkan isoform non-IRE berhubungan dengan reseptor transferin yang ada pada awal endosomes (Anderson, Frazer and McLaren, 2009).



**Gambar 10.** Protein yang terlibat dalam homeostasis besi yang terdiri dari protein transpor, protein untuk penyimpanan, regulasi dan protein heme lainnya (Anderson, Frazer and McLaren, 2009)

Dalam usus, ekspresi DMT1 meningkat ketika kadar besi tubuh kosong . Hal ini mungkin mencerminkan adanya IRE dalam 3 „UTR yang dapat mengikat IRP sitosol. Sebagai tambahan selain perubahan jangka panjang dalam ekspresi, ada bukti yang baik bahwa kadar DMT1 memiliki respon lebih cepat terhadap perubahan dalam komposisi diet. Apa yang disebut hipotesis “blok mukosa” yang dirumuskan lebih dari 50 tahun yang

lalu diketahui melalui studi dimana pemberian besi oral dosis besar bisa mengurangi penyerapan besi berikutnya. Dikatakan bahwa karena interval waktu yang singkat antar dosis, dosis awal harus bekerja langsung pada enterosit matur yang berasal dari sel kriptas. Kajian yang lebih mutakhir dengan tikus yang diberi besi bolus dan dalam model kultur sel, menunjukkan bahwa mekanisme utama untuk blok mukosa muncul dari redistribusi DMT1 antara membran plasma dan kompartemen intraseluler. Bukti menunjukkan bahwa DMT1 dibawa dari membrane apikal sel epitel usus hingga akhir endosom/lisosom. Mekanisme tersebut mungkin penting secara fisiologis untuk mengoptimalkan penyerapan besi dari makanan sehingga sesuai dengan kebutuhan metabolisme tubuh (Frazer *et al.*, 2003). Kontrol transkripsi gen pengangkut besi mungkin juga penting dalam mengatur homeostasis besi usus. Dalam konteks ini, dua penelitian telah mengidentifikasi peran hypoxia-inducible factors khususnya HIF2 $\alpha$  sebagai regulator lokal yang penting yang merespon penurunan kadar besi intraseluler dan tekanan oksigen rendah dengan up-regulating ekspresi DMT1 dan reduktase besi DCYTB.

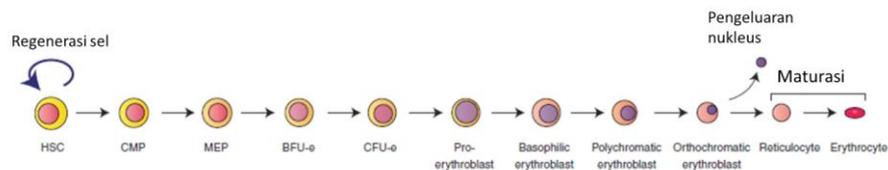
### **G.Eritropoesis**

Eritropoesis merupakan proses pembentukan eritrosit (sel darah merah) yang berasal dari sel punca hematopoietik (hematopoietic stem cell) yang bersifat pluripoten. Sel punca hematopoietik tersebut kemudian berdiferensiasi menjadi sel punca Myeloid (Myeloid stem cell atau Common Myeloid Progenitor). Sel punca Myeloid tersebut kemudian

berdiferensiasi lebih lanjut menjadi Megakaryocyte-Erythroid Progenitor (MEP) dan karena adanya faktor-faktor pertumbuhan kemudian berdiferensiasi lebih lanjut menjadi BFU-E (Burst forming unit-erythrocyte). Faktor-faktor pertumbuhan tersebut diantaranya adalah SCF (Stem Cell Factor), TPO, IL-3, IL-11 dan ligan FLT-3. BFU-E merupakan sel progenitor paling awal pada jalur eritropoiesis yang bersifat motil dan menjadi awal terbentuknya multi-subunit koloni sel (Dzierzak and Philipsen, 2013a). BFU-E terdapat pada sumsum tulang merah dengan frekuensi 40-120/10<sup>5</sup> sel dan juga beredar di sirkulasi perifer dengan frekuensi 10-40/10<sup>5</sup> sel (Migliaccio, Campisi and Migliaccio, 2001). BFU-E memiliki kemampuan proliferasi yang sangat tinggi apabila bertemu dengan sitokin yang sesuai dan dapat menghasilkan beberapa koloni dengan jumlah 30.000 hingga 40.000 sel per koloninya secara in vitro. Sebagian dari koloni sel yang dihasilkan oleh BFU-E mengalami maturasi lebih awal dibanding yang lain, disebut sebagai CFU-E (Colony forming unit-erythroid) (Gambar 11) (Dzierzak and Philipsen, 2013a).

CFU-E merupakan sel progenitor yang terdiri dari 16-125 sel per koloninya dengan frekuensi lima sampai delapan kali lebih banyak dibanding BFU-E di sumsum merah tetapi secara normal tidak terdapat pada sirkulasi darah perifer. Sifat sel-sel pada CFU-E yang matur berbeda dengan BFU-E yang memiliki kemampuan proliferasi yang tinggi, dapat beregenerasi, merespon terhadap beberapa kombinasi sitokin dan mengekspresikan antigen permukaan yang spesifik sebagai penanda sel

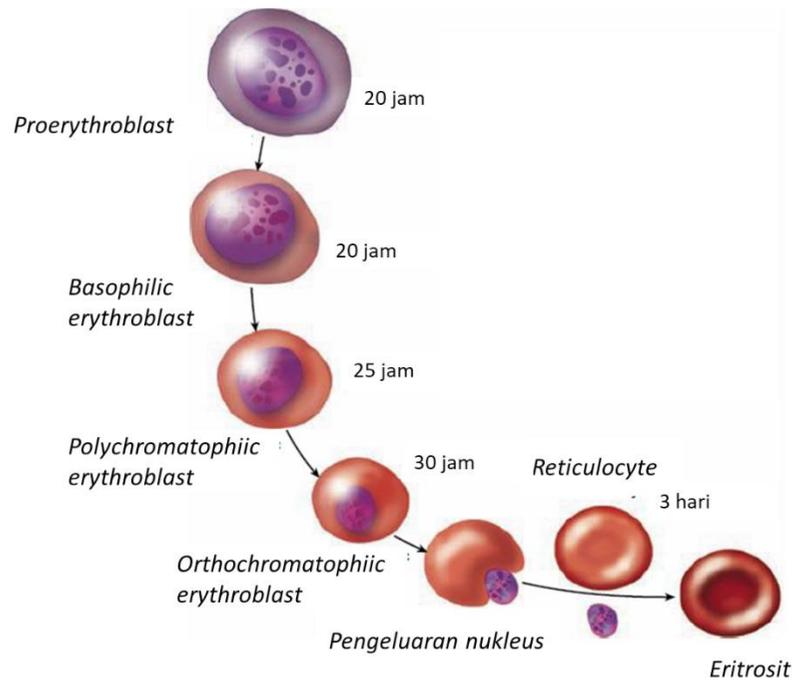
progenitor. CFU-E matur bersifat lebih mirip sel prekursor eritrosit dibanding sel BFU-E, dengan kemampuan proliferasi yang rendah, tidak dapat beregenerasi, tidak lagi mengekspresikan penanda spesifik sel progenitor dan sangat peka terhadap eritropoietin (EPO) (FMOH, 2014).



**Gambar.11** Proses diferensiasi Hematopoietic Stem Cell (HSC) hingga menjadi Eritrosit; Common Myeloid Progenitor (CMP); Megakaryocyte-Erythroid Progenitor (MEP); BFU-E (Burst forming unit-erythrocyte); CFU-E (Colony forming unit-erythroid) (Dzierzak and Philipsen, 2013a).

Selanjutnya sel-sel progenitor pada CFU mengalami diferensiasi lebih lanjut membentuk sel prekursor yaitu pro-erythroblast dengan ciri-ciri berukuran besar, memiliki nukleus yang hampir memenuhi sitoplasma, kromatin longgar dan sitoplasma bersifat basofilik. Pro-erythroblast selanjutnya mengalami diferensiasi menjadi early basophilic erythroblast dengan nucleus yang lebih terkondensasi dan aktivitas sintesis hemoglobin pada poliribosom (polisom) bebas serta sitoplasmanya basofilik. Selanjutnya terjadi penurunan volume sel, pengurangan jumlah polisom bebas dan terdapat hemoglobin yang mengisi sebagian daerah sitoplasma sehingga sitoplasma bersifat basofilik dan asidofilik. Pada tahap ini terbentuk sel polychromatophilic erythroblast (Gambar.11) ('Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (14th ed.)', 2016).

Pada tahap selanjutnya volume sel terus menurun dan nukleus semakin terkondensasi, materi basofilik pada sitoplasma juga semakin berkurang sehingga pada akhir tahap ini sel sepenuhnya menjadi asidofilik, disebut sebagai orthochromatophilic erythroblast (atau Normoblast). Fase selanjutnya adalah proses pengeluaran nukleus dari dalam sel dan segera difagosit oleh makrofag. Sel pada fase ini masih memiliki beberapa polisom yang dapat memunculkan warna biru karena bersifat basofilik, sudah tidak memiliki nukleus dan disebut sebagai Reticulocyte (Retikulosit). Retikulosit sudah dapat beredar pada sirkulasi dan menyusun sebanyak 1% dari total keseluruhan eritrosit. Selama berada di sirkulasi, retikulosit kehilangan seluruh polisom secara cepat dan mengalami maturase menjadi eritrosit (Gambar.11) (Dzierzak and Philipsen, 2013b) .

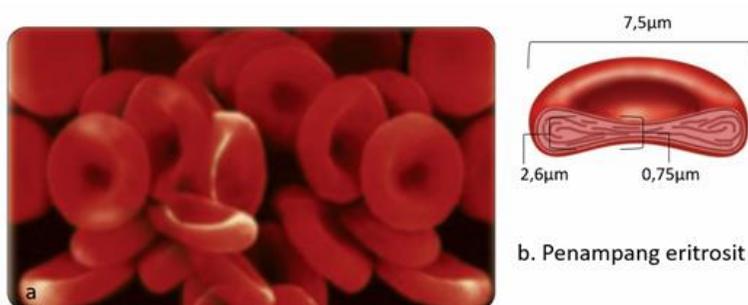


**Gambar.12** Sel-sel yang berada pada tahapan pembentukan eritrosit (Eritropoiesis). Pada setiap sel hasil diferensiasi terjadi perubahan warna sitoplasma (dari basofilik menjadi asidofilik) serta terjadi kondensasi nukleus hingga pada akhir fase maturasi dihasilkan eritrosit yang tidak memiliki nukleus ('Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (14th ed.)', 2016)

Secara normal pada orang dewasa terjadi proses destruksi eritrosit setiap 120 hari. Laju eritropoiesis atau pembentukan eritrosit secara normal harus seimbang dengan laju destruksi eritrosit. Apabila terdapat ketidakseimbangan antara kedua proses ini akan menyebabkan terjadinya kondisi patologis yang berkaitan dengan jumlah eritrosit yang beredar pada sirkulasi. Kondisi patologis ini dapat berakibat fatal karena kaitannya dengan proses pengangkutan oksigen ke seluruh tubuh yang akan terganggu apabila terdapat abnormalitas jumlah eritrosit.

## H.Eritrosit

Eritrosit (sel darah merah) merupakan komponen sel dengan jumlah terbesar dalam darah dan memiliki fungsi penting dalam darah yaitu sebagai sel pengangkut oksigen. Jumlah eritrosit pada laki-laki dewasa yang sehat sekitar 5,4 juta sel per mikroliter darah, sedangkan untuk wanita dewasa sehat berjumlah sekitar 4,8 juta sel per mikroliter darah. Eritrosit merupakan satu satunya sel darah yang dapat menjalankan fungsinya tanpa meninggalkan pembuluh darah. Eritrosit berbentuk seperti cakram bikonkaf dengan diameter sekitar  $7,5\ \mu\text{m}$ , ketebalan sekitar  $2,6\ \mu\text{m}$  di tepi dan  $0,75\ \mu\text{m}$  ditengah. Karena ukuran dan bentuknya yang relatif seragam dan hampir pada seluruh jaringan tubuh terdapat eritrosit, maka para pakar histologi biasa menggunakan eritrosit sebagai standar untuk memperkirakan ukuran sel-sel lain yang berdekatan. (Kuhn *et al.*, 2017)



**Gambar.13** Gambaran SEM (Scanning Eelectron Microscope) eritrosit yang diwarnai; b. penampang eritrosit dengan ketebalan di tepi dan di tengah yang berbeda sehingga memiliki bentuk bikonkaf yang dapat memaksimalkan fungsi pengangkutan oksigen, pertukaran gas serta memberikan eritrosit kemampuan menyesuaikan bentuknya secara fleksibel saat melewati pembuluh darah yang kecil (kapiler)(Regev *et al.*, 2017)

Struktur bikonkaf yang dimiliki eritrosit membuat nilai rasio luas permukaan berbanding volume menjadi besar dan memaksimalkan proses pertukaran gas . Eritrosit tidak memiliki nukleus dan organela sel lain untuk meningkatkan efisiensi pengangkutan oksigen. Sitoplasmanya dipenuhi oleh molekul hemoglobin yang disintesis sebelum eritrosit kehilangan nukleusnya. Hemoglobin menyumbang sekitar 33 dari berat total eritrosit dan berfungsi mengikat oksigen untuk dibawa pada aliran darah .

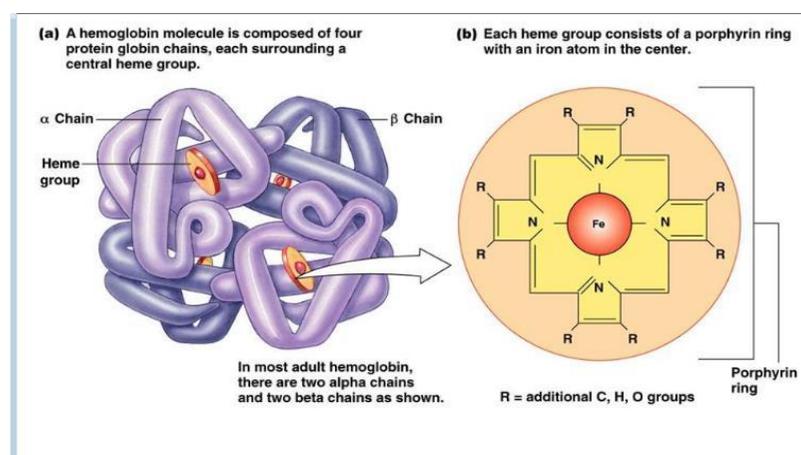
Eritrosit memiliki membran plasma yang kuat namun fleksibel, dapat menyesuaikan perubahan bentuk eritrosit saat melewati kapiler yang sempit tanpa mengalami kerusakan membran sel. Membran plasma eritrosit tersusun atas 40% lipid, 10% karbohidrat dan 50% protein yang sebagian besar merupakan protein integral yang tertanam pada dua lapis fosfolipid membran sel, termasuk kanal ion seperti protein band 3 dan glycophorin A. Terdapat pula protein perifer yang terdapat pada bagian internal membran plasma, termasuk protein spectrin dan ankyrin yang berfungsi mengikatkan spectrin pada protein band 3 dan glycophorin A. Ikatan antara spectrin, ankyrin, protein band 3 dan glycophorin A ini berfungsi mempertahankan stabilitas membran dan mempertahankan bentuk sel serta menciptakan elastisitas sel saat melewati kapiler yang sempit (Kuhn *et al.*, 2017).

Eritrosit memiliki struktur yang sangat disesuaikan dengan fungsinya yaitu pengangkutan oksigen. Eritrosit bahkan tidak memiliki

mitokondria sehingga produksi ATP intraseluler dilakukan secara anaerob (tanpa oksigen) dan tidak menggunakan oksigen yang dibawa didalam sel untuk metabolismenya. Terdapat enzim glikolitik dalam jumlah besar pada sitoplasma eritrosit untuk menjalankan proses glikolisis sebagai satu-satunya sumber ATP untuk sel. Enzim glikolitik juga berfungsi mempertahankan konsentrasi ion intraseluler dengan mekanisme transpor aktif pada membran sel (Kuhn *et al.*, 2017).

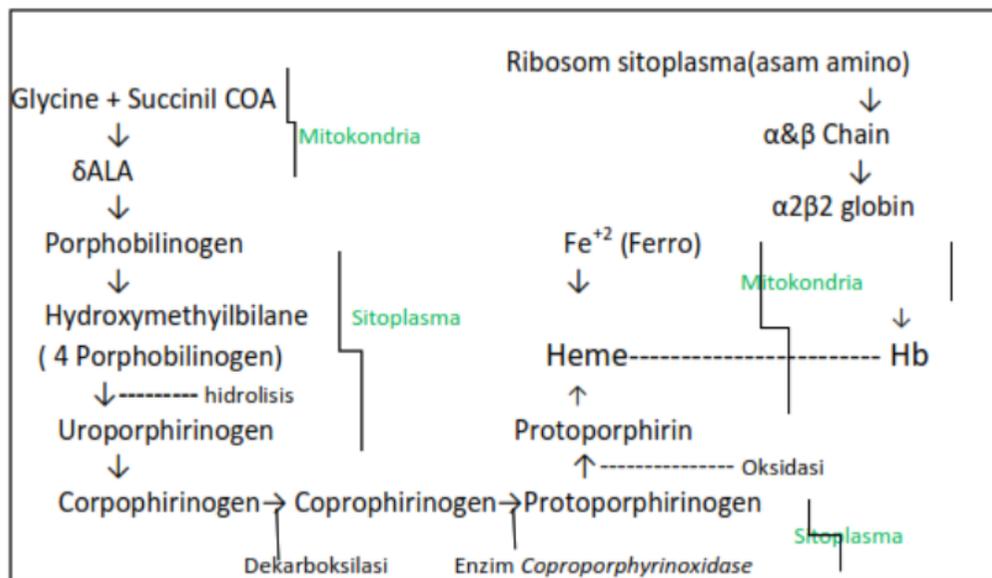
### I. Sintesis Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) adalah gabungan dari heme dan protein globular (globin) dengan berat molekul 64.4 kDa. Berat hemoglobin sekitar 33% dari berat eritrosit. Sintesis Hb sekitar 66% selama stadium eritroblas dan 33% selama stadium retikulosit. Molekul hemoglobin terdiri dari rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ), komponen heme (terdiri satu atom besi dan cicin porphyrin). (Villatoro and To, 2019) Gambar dan keterangan molekul hemoglobin dapat dilihat pada gambar 14 berikut.



**Gambar.14** Molecul Hemoglobin 10 Dikutip dari : Namrata

Ion Ferri yang berasal dari mukosa usus akan dibawa ke membran eritrosit oleh transferin dan masuk membrane menuju sitoplasma sebagai bahan untuk produksi Hb. Dalam mitokondria ion ferri direduksi menjadi ion ferro dan bergabung dengan cincin protoporphyrin untuk membentuk heme.(Villatoro and To, 2019). Mekanisme sintesis hemoglobin dapat dilihat pada gambar.15 berikut.



**Gambar.15** Sintesis Hemoglobin (Villatoro and To, 2019)

Proses sintesis protoporphyrin dimulai didalam mitokondria dengan membentuk delta aminolevulenic acid( $\delta$ ALA)berasal dari glycine dan succinylCoA. Seterusnya, proses dilanjutkan dengan pembentukan porphobilinogen,uroporphyrin dan coproter di sitoplasma sel,dua molekul  $\delta$ ALA bergabung membentuk porphobilinogen yang mengandung satu rantai pyrrole melalui proses deaminasi,empat porphobilinogen

digabungkan menjadi hydroxymethyl bilane, yang kemudian dihidrolisis menjadi uroporphyrin. Uroporphyrin kemudian mengalami dekarboksilasi menjadi coporphyrin. Enzim coporphyrinoksidase mengoksidasi coporphyrin menjadi protoporphyrinogen.

Protoporphyrinogen seterusnya dioksidasi membentuk protoporphyrin. Rantai globin digabungkan oleh ribosom sitoplasmik yang dikawal oleh dua kluster gene pada kromosom 11 dan 16. Hasil akhirnya adalah molekul globin yang tetramer yaitu dua rantai  $\alpha$ -globin dan dua rantai non- $\alpha$ -globin. Penggabungan molekul hemoglobin ini terjadi di dalam sitoplasma sel. Terdapat sejumlah kecil zat besi, protoporphyrin dan rantai globin bebas yang tersisa setelah proses sintesis hemoglobin selesai. Zat besi tersebut disimpan di hati, lien, sumsum tulang, dan otot skletal sebagai feritin atau hemosiderin. (Villatoro and To, 2019).

Globin tersusun atas dua pasang rantai polipeptida yang berbeda, yaitu rantai  $\alpha$  dan dua rantai non  $\alpha$  ( $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ ). Rantai  $\alpha$  terdiri dari 141 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom 16, sedangkan rantai non  $\alpha$  terdiri dari 146 asam amino yang disintesis oleh gen-gen pada kromosom 11. Dua puluh jenis asam amino diperlukan untuk mensintesis rantai polipeptida globin. Semua jenis asam amino yang membentuk rantai polipeptida adalah sama, Adapun perbedaan antara keempat rantai tersebut terletak pada susunan asam aminonya. (Villatoro and To, 2019).

## **J. Terapi Komplementer dalam Keperawatan**

Terapi komplementer dikenal dengan terapi tradisional yang digabungkan dalam pengobatan modern. Komplementer adalah penggunaan terapi tradisional ke dalam pengobatan modern. Terminologi ini dikenal sebagai terapi modalitas atau aktivitas yang menambahkan pendekatan ortodoks dalam pelayanan Kesehatan. Terapi komplementer juga ada yang menyebutnya dengan pengobatan holistik. Pendapat ini didasari oleh bentuk terapi yang mempengaruhi individu secara menyeluruh yaitu sebuah keharmonisan individu untuk mengintegrasikan pikiran, badan, dan jiwa dalam kesatuan fungsi.

Definisi tersebut menunjukkan terapi komplementer sebagai pengembangan terapi tradisional dan ada yang diintegrasikan dengan terapi modern yang mempengaruhi keharmonisan individu dari aspek biologis, psikologis, dan spiritual. Hasil terapi yang telah terintegrasi tersebut ada yang telah lulus uji klinis sehingga sudah disamakan dengan obat modern. Kondisi ini sesuai dengan prinsip keperawatan yang memandang manusia sebagai makhluk yang holistik (bio, psiko, sosial, dan spiritual).(Widyatuti, 2008)

Peran yang dapat diberikan perawat dalam terapi komplementer atau alternatif dapat disesuaikan dengan peran perawat yang ada, sesuai dengan batas kemampuannya. Pada dasarnya, perkembangan perawat yang memerhatikan hal ini sudah ada. Sebagai contoh yaitu American

Holistic Nursing Association (AHNA), Nurse Healer Profesional Associates (NHPA). Adapula National Centerfor Complementary / Alternative Medicine (NCCAM) yang berdiri tahun 1998(Lindquist, 2014)

Peran perawat yang dapat dilakukan dari pengetahuan tentang terapi komplementer diantaranya sebagai konselor, pendidik kesehatan, peneliti, pemberi pelayanan langsung, coordinator dan sebagai advokat. Sebagai konselor perawat dapat menjadi tempat bertanya, konsultasi, dan diskusi apabila klien membutuhkan informasi ataupun sebelum mengambil keputusan. Sebagai pendidik kesehatan, perawat dapat menjadi pendidik bagi perawat di sekolah tinggi keperawatan seperti yang berkembang di Australia dengan lebih dahulu mengembangkan kurikulum pendidikan).Peran perawat sebagai peneliti di antaranya dengan melakukan berbagai penelitian yang dikembangkan dari hasil evidence-based practice.

Kebutuhan masyarakat yang meningkat dan berkembangnya penelitian terhadap terapi komplementer menjadi peluang perawat untuk berpartisipasi sesuai kebutuhan masyarakat. Perawat dapat berperan sebagai konsultan untuk klien dalam memilih alternatif yang sesuai ataupun membantu memberikan terapi langsung. Namun, hal ini perlu dikembangkan lebih lanjut melalui penelitian (evidence-based practice) agar dapat dimanfaatkan sebagai terapi keperawatan yang lebih baik.

## **K. Phenylhydrazine hydrochloride**

Phenylhydrazine hydrochloride digunakan dalam pemeriksaan fosforilasi tirosin dari protein Janus tirosin kinase (JAKs) dalam sel eritroblastoid normal yang responsif terhadap EPO pada tikus yang anemia. Phenylhydrazine hydrochloride menyebabkan hemolisis akut ketika disuntikkan secara intraperitoneal ke tikus tipe liar dan Hp dan Hx single-null. Ini menekan aktivitas sisa lobak peroksida (HRP) di bagian jaringan hewan. Efek dari potensi transpor oksigen yang berubah pada respons perilaku terhadap hipoksia lingkungan diuji secara eksperimental pada ikan kakap, *Pagrus auratus*, yang diobati dengan agen hemolitik (fenilhidrazin). Tingkat metabolisme standar tidak berbeda antara anemia dan normositik. (Browse *et al.*, 2020)

Untuk membuat tikus Anemia diinduksi oleh fenilhidrazin hidroklorida. Fenilhidrazin sebelumnya dilarutkan dalam larutan DMSO yang diencerkan hingga sepersepuluh dalam air suling. Itu diberikan kepada tikus secara intraperitoneal (IP) dengan dosis 40 mg/kg berat badan/hari selama dua hari. (M *et al.*, 2016)

Phenylhydrazine hydrochloride menyebabkan terjadinya hemolisis dan terjadi pelepasan hemoglobin dan komponen intraseluler sebagai akibat dari kerusakan sel darah merah (Red Blood Cell) menekan aktifitas peroksida (HRP) dibagian jaringan hewan sehingga berefek pada transport oksigen dan menyebabkan terjadinya hipoksia menghambat distribusi dari oksigen yang menyebabkan terbentuknya methemoglobin.

Derave dan Taes (2009) juga menjelaskan, ketersediaan oksigen yang kurang dapat menyebabkan hati mengeluarkan banyak globulin, disisi lain ginjal menghasilkan factor-faktor eritropoetin yang akan berinteraksi dengan globulin interaksi antara factor eritropoetin dengan globulin dapat merangsang terjadinya eritropoesis. pemberian Phenylhydrazine hydrochloride dapat mempercepat perusakan sel darah merah yang berakibat pada berkurangnya sirkulasi eritrosit, proses tersebut dapat mengakibatkan anemia.(Browse *et al.*, 2020)

#### **L. Biologi Tikus Putih (*rattus novergicus*)**

Tikus putih (*rattus novergicus*) atau disebut juga tikus norwegia adalah salah satu hewan yang umum digunakan dalam eksperimental laboratorium. Taksonomi tikus putih (*rattus novergicus*) adalah sebagai berikut (Wang *et al.*, 2013).

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Myomorpha
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Spesies	: Rattus novergicus

Tikus mempunyai sifat yang membedakannya dari hewan percobaan lain yaitu tikus tidak dapat muntah. Hal tersebut karena struktur anatomi yang tidak lazim di tempat esofagus bermuara ke dalam lambung dan tidak mempunyai kantong empedu (Fitria, 2014). Selain itu, tikus putih memiliki keuntungan sebagai model yang mencerminkan karakter fungsional dari sistem tubuh mamalia. Tikus juga merupakan salah satu hewan eksperimental yang populer dalam studi fungsi reproduksi. Salah satu keuntungannya adalah memiliki waktu siklus reproduksi yang lebih singkat (Widya Larasaty, 2013). Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, dan mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan cukup tahan terhadap perlakuan. Biasanya pada umur empat minggu tikus putih mencapai berat 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (Wuwungan, Queljoe and Wewengkang, 2017)

Aliya Farikha intervensi bubuk kakao Sulaksono (2019) dalam sebuah penelitian memaparkan hemoglobin(g/dl) tikus putih jantan = 12,48 – 14,63, dan tikus putih betina hemoglobin (g/dl) = 12,48 – 14,58.(Sugiyono, 2016) Data biologis tikus putih tersedia dalam tabel 2.6

Tabel 2.6 Data biologis Tikus (Fitria, 2014) (Hau and Van Hoosier, 2002)

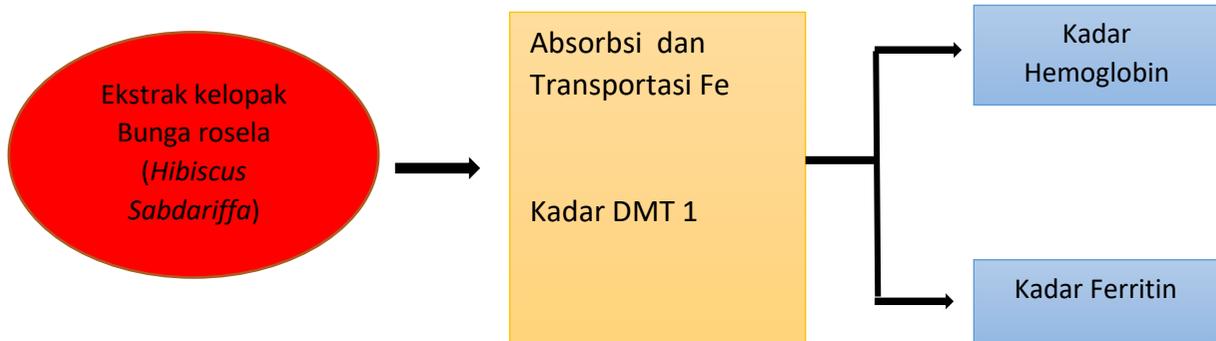
<b>Kriteria</b>	<b>Keterangan</b>	<b>Keterangan</b>
Berat Lahir	5 – 6 gr	5 – 6 gr
Berat badan dewasa		
Jantan	300 – 400 gr	450 – 320 gr
Betina	250 – 300 gr	250 – 300 gr
Kecepatan tumbuh	5 gr/hari	-
Lama hidup	2 – 3 tahun, dapat 4 tahun	2,5 – 3,5 tahun
Lama produksi ekonomis	1 tahun	-
Perkawinan Kelompok	3 betina : 1 jantan	-
Siklus Birahi	4 – 5 hari	4 – 5 hari
Lama Bunting	20 – 22 hari	21 – 23 hari
Jumlah anak	Rata-rata 9, dapat 20	6 – 12 ekor
Kawin sesudah beranak	1 – 24 jam	-
Umur disapih	21 hari	21 hari
Umur dewasa	40 – 60 hari	-
Umur dikawinkan		
Jantan	10 minggu	-
Betina	10 minggu	-
Konsumsi makanan	-	10g/100g BB/hari
Konsumsi Air minum	-	10 – 12 ml/100g BB/hari
Aktivitas	Nokturnal (malam)	
Volume darah	57 – 70 ml/kg BB	54 – 70 ml/kg BB
Phospholipid	-	36 – 130 mg/dl
Trigliserida	-	26 – 145 mg/dl
Cholestrol	-	40 – 130 mg/dl

Galur tikus yang sering digunakan antara lain Wistar, Sprague-Dawley, Osborne-Mendel, Long-Evans, Holtzman, Slonaker, Albany. Namun, diantara galur tersebut, Wistar dan Sprague-Dawley merupakan tikus yang paling populer digunakan untuk eksperimen. Tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tikus Putih strain wistar (Widya Larasaty, 2013).



**Gambar 16.** Tikus Putih (*rattus norvegicus*) Galur wistar (Janvier Labs, 2013).

## M. Kerangka Konsep



Gambar 17. Kerangka Konsep

Keterangan :

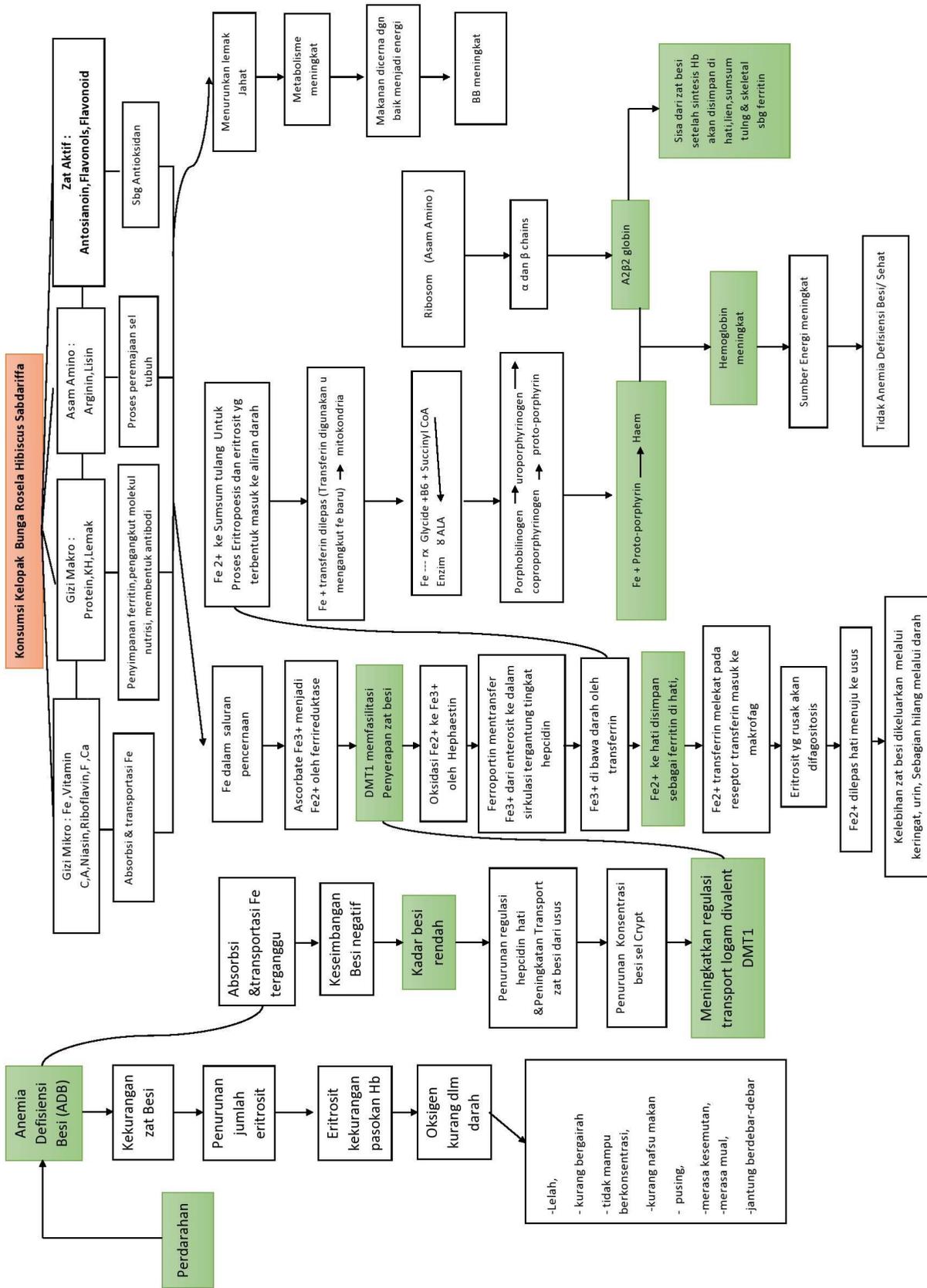
 : Variable bebas (Independen)

 : Variable antara

 : Variable terikat (dependen)

 : Hubungan Variable bebas dan terikat

# N.Kerangka Fikir



Gambar 18. Kerangka fikir

## **O.Hipotesis Penelitian**

1. Kelopak bunga rosela dapat mengobati anemia pada tikus betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia. dengan meningkatkan kadar Hemoglobin.
2. Kelopak bunga rosela dapat mempengaruhi kadar ferritin pada tikus betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia.
3. Kelopak bunga rosela dapat mempengaruhi kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia.
4. Ada korelasi kadar hemoglobin, ferritin dan kadar Divalent Metal Transporter1 (DMT1) pada tikus putih betina (*rattus novergikus*) strain wistar anemia.

## **P.Defenisi Operasional**

1. ekstrak kelopak Bunga Rosela : hasil dari ekstraksi kelopak bunga rosela dengan menggunakan metode maserasi yang dilarutkan ethanol 96%, Dosis ekstrak kelopak Bunga Rosela yang digunakan yaitu 100 mg/kgBB/hari,300 mg/kgBB/hari dan 500 mg/kgBB/hari tikus yang diberikan sekali setiap hari.
2. Kadar Hemoglobin : merupakan kandungan hemoglobin pada plasma darah yang di ukur dengan menggunakan alat Hematologi Analyser yang di nyatakan dalam satuan gram/desiliter (g/dL). Skala yang digunakan adalah skala rasio dengan Kriteria objektif anemia : jika

kadar Hb tikus putih betina strain wistar anemia < 12 g/dL, mengalami penurunan kadar Hb 4 – 5 digit dari Hb awal. dan normal jika  $\geq$  12 g/dL).

3. Kadar ferritin : Kadar Serum ferritin merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh. Pemeriksaannya dapat dilakukan dengan metode immunoradiometric assay (IRMA) dan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Skala yang digunakan adalah skala rasio dengan Kriteria Objektif anemia Kadar ferritin 18–270 mg/L
4. Divalent Metal Transporter (DMT1) merupakan protein yang berperan pada transporter besi intra seluler mengangkut besi fero melintasi membrane apikal epitel usus, peran pentingnya dalam penyerapan besi non heme, pengeluaran besi yang terikat transferin dari endosomal , kadar Normal DMT1 5 – 10  $\mu$ g/dL