

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Antosianin

2.1.1 Antosianin dan Struktur Kimia Antosianin

Antosianin adalah komponen bioaktif yang larut air, termasuk pada kelas flavonoid dalam polifenol. Antosianin memberikan pigmen warna merah, ungu, dan biru pada buah, bunga dan sayur. Kandungan antosianin pada buah, bunga dan sayur proporsional tergantung intensitas warnanya dan bervariasi tergantung sumber makanannya (Moss, 2002).

Antosianin terdapat dalam vakuola sel bagian tanaman. Antosianin adalah senyawa flavonoid dan merupakan glikosida dari antosianidin yang terdiri dari *2-phenyl benzopyrylium* (Flavium) tersubstitusi, memiliki sejumlah gugus hidroksil bebas dan gugus hidroksil termetilasi yang berada pada posisi atom karbon yang berbeda. Seluruh senyawa antosianin merupakan senyawa turunan dari *kation flavilium*, dua puluh jenis senyawa telah ditemukan. Antosianin adalah senyawa yang bersifat amfoter, yaitu memiliki kemampuan untuk bereaksi baik dengan asam maupun dalam basa. Antosianin merupakan satuan gugus glikosida yang terbentuk dari gugus aglikon dan glikon. Terdapat lima jenis gula yang ditemui pada molekul antosianin, yaitu : glukosa, rhamnosa, galaktosa, xilosa dan arabinosa. Pigmen antosianin dari ubi ungu menunjukkan aktivitas penangkal radikal yang kuat, antimutagenik, dan menurunkan tekanan darah tinggi.

2.1.2 Bioavailabilitas dan Stabilitas Antosianin

Bioavailabilitas antosianin diketahui lebih rendah dari polifenol lain, dan kurang dari 1% antosianin yang dikonsumsi dapat diabsorpsi. Antosianin cepat dimetabolisme dan keberadaannya dalam sirkulasi terbatas hanya beberapa jam. Meskipun antosianin rendah absorpsinya dan cepat dimetabolisme, intake antosianin yang regular dapat memberikan efek yang menguntungkan pada kesehatan manusia yaitu mengurangi resiko

penyakit kardiovaskular dan kanker (Kauffman *et al.*, 2002, Das *et al.*, 2009, Calinescu, 2001). Antosianin memiliki efek antioksidan yang tinggi dan mengambil peranan utama pada pencegahan stress oksidatif oleh ROS (*scavenging reactive oxygen species*) yang mengatur sistem pertahanan endogen, seperti yang sudah ditunjukkan pada beberapa studi *in vitro* and *in vivo* (Mandal dkk, 2007, Jain *et al.*, 2009, Arisandi, 2001).

Menurut (Francis, 2002), warna dan stabilitas pigmen antosianin tergantung pada struktur molekul secara keseluruhan. Substitusi pada struktur antosianin A dan B akan berpengaruh pada warna antosianin. Pada kondisi asam warna antosianin ditentukan oleh banyaknya substitusi pada cincin B. Semakin banyak substitusi OH akan menyebabkan warna semakin biru, sedangkan metoksilasi menyebabkan warna semakin merah (Arisandi, 2001). Menurut (Puspita dkk, 2005), penambahan gugus hidroksil menghasilkan pergeseran ke arah warna biru, sedangkan pembentukan glikosida dan metilasi menghasilkan pergeseran ke arah warna merah. Jika dibandingkan dengan pewarna sintetik pada umumnya zat warna alami dari sumber nabati maupun hewani, memiliki tingkat stabilitas warna yang lebih rendah. Oleh karena itu, berbagai teknologi untuk meningkatkan stabilitas zat pewarna alami di dalam bahan pangan telah banyak dilakukan. Secara umum stabilitas antosianin dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti : struktur dan konsentrasi antosianin, derajat keasaman (pH), oksidator, cahaya, suhu, dan sebagainya.

2.2 Ubi Jalar Ungu

Tanaman ubi jalar berasal dari Amerika bagian tengah dan pada tahun 1960-an ubi jalar menyebar dan ditanam di hampir seluruh wilayah Indonesia. Ubi jalar ungu merupakan salah satu jenis ubi jalar yang banyak ditemui di Indonesia selain yang berwarna putih, kuning, dan merah (Santoso dkk, 2014).

Warna ungu pada ubi jalar disebabkan oleh adanya pigmen ungu antosianin yang menyebar dari bagian kulit sampai pada daging ubinya. Kulit ubi jalar ungu memiliki komponen bioaktif yaitu zat warna antosianin, dimana antosianin merupakan zat pewarna yang dapat dikategorikan sebagai antioksidan (Dian, 2008). Ubi jalar ungu yang mengandung antosianin dengan efek antioksidan yang lebih besar dibandingkan senyawa fenolik lainnya. Hasil penelitian (Moss, 2002) menunjukkan bahwa kandungan antosianin pada bagian kulit ubi jalar ungu lebih besar dibandingkan pada bagian dagingnya.

Kandungan antosianin pada ubi jalar ungu diketahui sebesar 132 mg/100g (Fan *et al*, 2008) dan dapat mencapai kandungan tertinggi antosianin ubi jalar ungu yang diekstrak dalam kondisi paling bagus adalah sebesar 158 mg/100g. Dibandingkan dengan buah lain, seperti anggur yang memiliki kandungan antosianin sebesar 25- 260 mg/100g (Arozarean *et al*, 2002), kandungan antosianin *blackberry* sebesar 67- 230mg/ 100g (Wang and Xu, 2007), kandungan antosianin pada ubi ungu masih tergolong tinggi. Inilah yang membuat ubi ungu menjadi pilihan sebagai sumber antosianin yang baik.

2.3 Organization of Economic Co-operation and Development 423 (OECD 423)

Berdasarkan OECD 423, untuk prosedur akut dilaksanakan selama 14 hari untuk dosis 300mg/kgBB dan dosis 2000mg/kgBB, kemudian hasil dari observasi dicatat. *Wellness parameters* dari tikus di observasi secara terus-menerus selama setengah jam pertama setelah pemberian dosis dan diobservasi secara periodik (dengan perhatian yang khusus selama 4 jam), untuk keesokan harinya (24 jam) setelah pemberian dan setiap hari di jam yang sama dengan saat pemberian selama 14 hari. Hasil observasi dicatat secara sistematis untuk masing- masing tikus. Observasi termasuk perubahan pada kulit dan bulu, mata dan membran mukosa dan pola perilaku. Dalam observasi yang harus diperhatikan adalah ada tidaknya kejang, *tremor* (gemetar), salivasi, diare, letargi, tidur, koma dan kematian.

2.4 Peranan Antosianin

Antosianin memiliki efek untuk mengurangi resiko kanker (antikanker), penyakit jantung koroner (kardioprotektif), sebagai antioksidan yang dapat melindungi dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, mencegah degenerasi sel saraf (neuroprotektif), dan penyakit degeneratif lainnya. Efek ini terutama dikaitkan dengan kapasitas antioksidan dari polifenol yang ditemukan dalam antosianin (Fortalezas *et al*, 2010).

2.4.1 Antosianin sebagai Kardioprotektif

Salah satu keuntungan dari mengonsumsi antosianin adalah memiliki efek kardioprotektif. Efek kardioprotektif dari antosianin adalah dengan mengurangi pelepasan mediator inflamasi, antosianin dapat mengurangi kerusakan oksidatif dan inflamasi terhadap mikrovaskular endotel (Youdim *et al*, 2002) dan diperkirakan mampu mengurangi kemungkinan terjadinya aterosklerosis (Kraft *et al*, 2005). Pencegahan aterosklerosis dapat mencegah disfungsi kardiovaskular karena ini adalah salah satu alasan prekursor untuk gangguan tersebut (De Pascual-Teresa dan Sanchez-Ballesta, 2008). Antosianin pada blueberry diketahui dapat membantu melawan kerusakan iskemik jantung (Ahmet *et al*, 2009). Hal ini terkait dengan aktivitas antioksidan dari senyawa ini pada tingkat sel. Konsumsi antosianin meningkatkan ambang batas transisi permeabilitas mitokondria oksigen reaktif spesies, yang mengarah ke peningkatan kelangsungan hidup kardiomyosit (Ahmet *et al*, 2009). Diet kaya antosianin juga mempengaruhi sifat biomekanik aorta pada tikus (Norton *et al*, 2005).

2.4.2 Antosianin sebagai Antikanker

Antosianin ditemukan menjadi inhibitor yang efektif pada tahap awal karsinogenesis menggunakan uji dekarboksilase ornitin, dimana menentukan secara spesifik tahap karsinogenesis pada fraksi yang berbeda dari polifenol blueberry sangat membantu (Kraft *et al*, 2005). Antosianin dan adisi asam piruvat mereka menunjukkan potensi antikanker di lini sel kanker payudara selama studi penghambatan proliferasi sel kanker dan sel anti invasif dan properti kemo inhibitor (Faria *et al*, 2010).

2.5 Wellness Parameter

Wellness parameters seperti perubahan pada kulit, bulu, mata, membran mukosa dan pola perilaku serta pada observasi, yang harus diperhatikan adalah ada tidaknya kejang, *tremor* (gemetar), salivasi, diare, letargi, tidur, koma dan kematian (Khadke *et al.*, 2001, Patrick *et al.*, 2012)

2.5.1 Kejang

Kejang merupakan manifestasi klinis khas yang berlangsung secara intermiten. Dapat berupa gangguan kesadaran, tingkah laku, emosi, motorik, sensorik, dan atau otonom yang disebabkan oleh lepasnya muatan listrik yang berlebihan di neuron otak. Perubahan seluler dan biokimia, seperti perubahan pada fungsi kanal ion, level neurotransmitter, fungsi reseptor neurotransmitter atau metabolisme energi yang dapat mempengaruhi eksitabilitas neuron dan menyebabkan kejang (Westbrook, 2000; Najm, 2001).

Mekanisme dasar terjadinya kejang adalah peningkatan aktifitas listrik yang berlebihan pada neuron-neuron. Neuron dalam sebuah area dari otak telah teraktivasi pada jalur yang tidak biasa. Aktivasi fokal dari sebuah grup neuron, dapat menyebar dan melibatkan neuron yang dekat dan jauh pada aktivasi abnormal, dan mampu secara berurutan merangsang sel neuron lain secara bersama-sama melepaskan muatan listriknya.

Hal tersebut diduga disebabkan oleh:

1. kemampuan membran sel sebagai *pacemaker* neuron untuk melepaskan muatan listrik yang berlebihan
2. berkurangnya inhibisi oleh neurotransmitter asam gama amino butirat (GABA); atau
3. meningkatnya eksitasi sinaptik oleh transmitter asam glutamat dan aspartat melalui jalur eksitasi yang berulang (Westbrook, 2000; Najm, 2001).

2.5.2 Tremor

Tremor dikarakteristikan dengan gerakan ritmik, diluar kehendak (*involuntary*) dari sebagian anggota tubuh. Ada 4 mekanisme fisiologi dasar untuk aktivitas gerak: gerak mekanis, gerak berdasarkan refleks,

gerak karena pencetus neuron pusat, dan gerak karena gangguan jalur arus balik. Kombinasi dari mekanisme tersebut menyebabkan tremor pada berbagai penyakit (Deuschl *et al.*, 2001). Tremor dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi dan klinis. Dapat terjadi saat istirahat (Parkinson) atau dengan sikap badan tertentu (*essential tremor*). Gerakan mekanis dari tungkai dapat terjadi pada beberapa persendian, mekanisme ini terjadi pada tremor fisiologis. Gerakan refleks didatangkan oleh jalur aferen *muscle spindle* dan bertanggungjawab untuk tremor yang lebih kuat dengan sinkronisasi. Mekanisme ini merupakan penyebab yang mungkin dari tremor pada hipertiroidism atau bahan toksik lainnya.

Sel pada sistem saraf pusat (thalamus, basal ganglia, dan inferior olive) memiliki kapasitas untuk tereksitasi berulang dan menimbulkan tremor. Fungsi yang abnormal dari cerebellum dapat menyebabkan tremor. Studi PET (*positron emission tomography*) menunjukkan aktivasi cerebellum pada hampir semua bentuk tremor.

2.5.3 Salivasi

Kelenjar ludah merupakan kelenjar eksokrin dengan sekresi sel-sel asinar saliva yang bekerja mensekresikan saliva dan dikendalikan oleh sistem saraf otonom. Secara umum, stimulasi parasimpatis mengarah ke produksi saliva dengan laju alir yang agak tinggi dan dengan konten glikoprotein yang rendah, sedangkan stimulasi simpatis mengarah ke tingkat yang lebih lambat dari produksi air liur, namun bersifat lebih kental (Catalan *et al.*, 2009).

Pusat pengaturan sekresi saliva diatur oleh sistem saraf otonom. Transmisi dari sinyal neural pada sel acinar kelenjar saliva terjadi secara kimia melalui neurotransmitter, yang merupakan *first messenger* dari respon sekresi. Neurotransmitter berikatan pada reseptor sel permukaan spesifik protein, yang mengaktifkan terjadinya mekanisme transduksi pada sel acinar kelenjar saliva dimana kemudian menyalurkan sinyal neural ke dalam sel (Catalan *et al.*, 2009).

Ada dua mekanisme utama transduksi di sel asinar kelenjar ludah. Yang pertama, melibatkan generasi cAMP, yang lain melibatkan pemecahan membran plasma polyphosphoinositides. Untuk kedua

mekanisme, stimulasi reseptor yang cocok dapat mengaktifkan protein membran plasma kedua, disebut sebagai N (atau G) protein. N protein membutuhkan GTP untuk mengaktifkan enzim (adenilat siklase atau fosfolipase C), yang kemudian mengkatalisis pembentukan *second messenger*. Tindakan ini memberikan sinyal intraseluler untuk memulai proses sekretori (protein, cairan, elektrolit sekresi). Kelenjar saliva tikus merupakan model pembelajaran yang mudah dimengerti untuk mempelajari sekresi kelenjar eksokrin pada level seluler dan organ (Catalan *et al.*, 2009).

2.5.4 Diare

Absorpsi usus halus secara normal merupakan proses yang kompleks. Diare merupakan gejala yang umum dari berbagai macam gangguan gastrointestinal. Adanya peranan dari sistem saraf enterik dan neurotransmitter terhadap patogenesis diare pada penyakit radang usus besar dan sindrom iritasi usus besar telah diteliti (Surawicz, 2010).

Diare dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu :

- 1) Peningkatan osmolaritas intraluminal, disebut diare osmotik. Diare osmotik timbul pada pasien yang saluran ususnya terpapar dan tak mampu menahan beban hiperosmolar, yang biasanya terdiri dari karbohidrat atau ion divalen
- 2) Adanya peningkatan sekresi cairan usus (Hidayani, 2008). Organisme yang menimbulkan diare sekresi melepaskan toksin atau senyawa lain yang menyebabkan usus halus aktif mensekresikan cairan dalam jumlah besar. Hal ini menyebabkan terjadinya diare sekretorik
- 3) Malabsorpsi asam empedu dan malabsorpsi lemak akibat gangguan pembentukan *micelle* empedu (Hidayani, 2008).
- 4) Defek sistem pertukaran anion atau transport elektrolit aktif di enterosit menyebabkan gangguan absorpsi Na^+ dan air (Hidayani, 2008).
- 5) Motilitas dan waktu transit usus abdominal. Terjadi motilitas yang lebihcepat dan tidak teratur sehingga isi usus tidak sempat diabsorpsi (Hidayani, 2008). Mekanismenya ditandai dengan disfungsi motilitas yang berbeda tetapi dengan kapasitas pencernaan yang normal.

- 6) Gangguan permeabilitas usus. Terjadi kelainan morfologi usus pada membran epitel spesifik sehingga permeabilitas mukosa usus halus dan usus besar terhadap air dan garam atau elektrolit terganggu.
- 7) Eksudasi cairan, elektrolit, dan mukus berlebihan. Sehingga terjadi peradangan dan kerusakan mukosa usus (Hidayani, 2008).

2.5.5 Letargi

Neuron yang mengontrol saat kita bangun dan beraktivitas adalah orexin yang berada pada area hipotalamus lateral. Salah satu yang dapat menginduksi letargi adalah inflamasi, karena pada inflamasi terjadi supresi orexin. Orexin teraktivasi selama terbangun, stress, paparan terhadap lingkungan baru, dan kurang nutrisi (Sakurai, 2007). Orexin juga bertanggung jawab terhadap sinyal sirkulasi status energi dan memediasi peningkatan pada kegiatan mencari makan (Yamanaka *et al.*, 2003; Mieda *et al.*, 2004; Sakurai, 2007). Beberapa jalan yang menunjukkan tanda bahwa orexin memediasi letargi yang diinduksi oleh inflamasi. Pertama, tikus tanpa orexin menunjukkan tanda hipofagi, hipolokomotor, hipersomnolen (Mieda *et al.*, 2004). Kedua, pengurangan lokal cFos immunoreactivity (IR) pada hipotalamus area lateral telah diobservasi mengikuti reaksi radang, yang mengindikasikan pengurangan aktivitas neuron pada daerah ini (Becskei *et al.*, 2008; Gaykema and Goehler, 2009).

2.5.6 Tidur

Struktur otak terlibat dalam mengontrol mekanisme tidur dan bangun. Pada level seluler, mekanisme yang menyusun siklus tidur melalui neuromodulasi. Sistem neuromodulator batang otak dan pengaturan yang lebih spesifik dari sistem tersebut berfungsi untuk mengontrol perubahan dari keadaan bangun, tidur fase non-rapid eye movement (NREM), dan fase REM (Schott *et al.*, 2002).

Fase tidur NREM (noradrenergik, serotonergik, dan kolinergik aktif). Fase REM (noradrenergik, serotonergik dan kolinergik tidak aktif). Asetilkolin (ACh) dan serotonin monoamine (5-HT) dan norepinefrin (NE) mengontrol siklus tidur NREM-REM sebaik mungkin. Mekanisme

kolinergik dalam mengatur tidur fase REM berpusat di pedunculopontin (PPT) dan laterodorsal tegmental (LDT) nukleus mesopontin tegmentum, tidak semua PPT-LDT neuron adalah kolinergik, dan produksi kortikal ACh dapat sama tinggi baik dalam keadaan bangun maupun pada saat tertidur. Aktivitas kolinergik penting untuk mengontrol tidur fase REM dan tanda fisiologisnya (Schott *et al.*, 2002).

Neurotransmitter yang aktif pada saat bangun adalah noradrenergik, serotonergik dan kolinergik. Ritme circadian dan ultradian bekerja sama untuk mengatur kepribadian manusia, yang termasuk intensitas dan bentuk dari *conscious awareness* (Schott *et al.*, 2002).

2.5.7 Koma

Koma adalah keadaan tidak sadar dan tidak dapat dibangunkan, tetapi masih memiliki respon motoris terhadap stimulus. Kesadaran terdiri dari dua komponen utama yaitu keadaan bangun (*arousability*) dan tanggap (*awareness*). *Awareness* merupakan fungsi luhur, yang meliputi perhatian, persepsi dan daya ingat serta hubungan dengan bahasa, motivasi, pusat emosi dan fungsi eksekutif yang memfasilitasi tujuan dan pilihan respon. *Awareness* hanya terdapat pada seseorang dalam keadaan bangun (Young, 2010).

Tahapan stimulasi dan percobaan pada otak hewan coba menyimpulkan bahwa *arousal* dan *wakefulness* membutuhkan fungsi integritas dari "ascending reticular activating system" (ARAS). Sistem kesadaran ini terdiri dari formatio reticularis pada bagian dorsal dari midbrain dan pons, dengan proyeksi pada talamus and hipotalamus dan kemudian menyebar ke korteks serebral (Young, 2010).

2.5.8 Lakrimasi

Lakrimasi, produksi air mata, dimediasi oleh aktivitas parasimpatis motorik murni. Normalnya ada produksi air mata tingkat rendah yang berguna untuk melumasi mata ketika kita berkedip. Lakrimasi juga terjadi sebagai respons terhadap iritasi mekanis mata (misalnya sebutir pasir) atau iritasi kimia (misalnya menyemprotkan jus lemon). Kita juga dapat "menangis" setelah stimulasi mekanik yang membahayakan wajah

(misalnya pukulan keras di hidung). Sebuah stimulus psikologis, misalnya adegan sedih di film, mungkin juga membuat menangis. Dalam keadaan emosi tinggi, atau setelah jenis tertentu stroke, kita mungkin menangis tanpa adanya stimulus eksternal langsung. Dalam semua situasi ini, aktivitas parasimpatis meningkat bisa disertai dengan pola karakteristik dari aktivitas motorik somatik seperti vokalisasi (misalnya meratap) dan ekspresi wajah (Dowling, 2008).

