

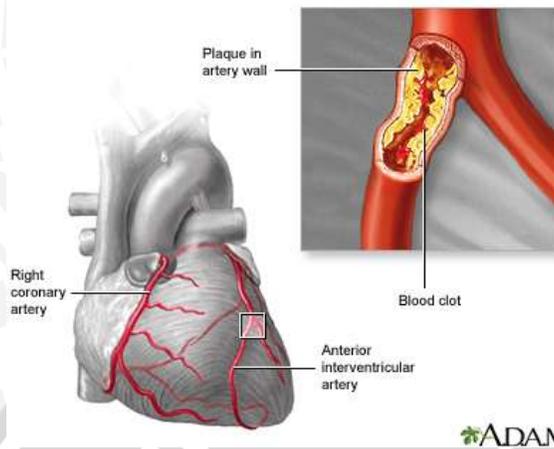
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah proses terbentuknya lesi lemak berukuran besar yang disebut plak ateromatosa yang mengakibatkan penyempitan pada lumen pembuluh darah dan pengerasan dinding arteri (WHO, 2011). Hal ini banyak terjadi di pembuluh darah besar ataupun sedang seperti aorta, arteri karotis, arteri coroner. Lesi ini mengakibatkan penyempitan dari lumen pembuluh darah bahkan menyumbat pembuluh darah tersebut. Plak ini juga membuat pembuluh darah menjadi tidak lentur lagi, kolesterol dan lipid yang terdapat pada plak ini biasanya juga disertai dengan kalsium, sehingga membuat dinding arteri yang mengeras. Hal ini menyebabkan dinding arteri mudah sobek sehingga mudah terbentuk thrombus ataupun embolus yang juga dapat menyumbat pembuluh darah dan mengakibatkan kerusakan yang fatal seperti stroke dan penyakit jantung coroner pada gambar 2.1. Selain pengertian di atas, ada juga yang mengatakan bahwa aterosklerosis ini merupakan penyakit inflamasi kronis dan hal ini dibuktikan oleh adanya migrasi dari monosit dan sel T limfosit ke area dinding arteri yang mengalami kerusakan (Guyton, 2008).



Gambar 2.1 pembentukan plak(A.D.A.M. Medical Encyclopedia, 2012)

2.1.2 Etiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah respon radang kronis di pembuluh darah terutama arteri besar dan sedang yang ditandai dengan penimbunan lemak, kolesterol, kolagen, kalsium, dan proliferasi sel otot yang menyebabkan penebalan, penyempitan dan pengakuan arteri yang progresif(Guyton, 2008)

Aterosklerosis ini sendiri disebabkan oleh berbagai macam faktor. Salah satunya adalah teori bahwa aterosklerosis adalah suatu respon dari luka yang mengungkapkan bahwa asal mula dari kerusakan pada endotel. Hal ini memicu respon inflamasi di mana leukosit, monosit bermigrasi ke daerah itu. Makrofag pun setelah itu memakan lemak atau LDL yang teroksidasi sehingga membentuk *foam cell*. *Foam cell* ini lalu menumpuk dan membentuk garis kuning yang dapat diamati dengan jelas yang disebut *fatty streak*. *Fatty streak* ini adalah tanda obyektif yang dapat ditemukan paling awal dari perjalanan aterosklerosis (Maya, 2008)

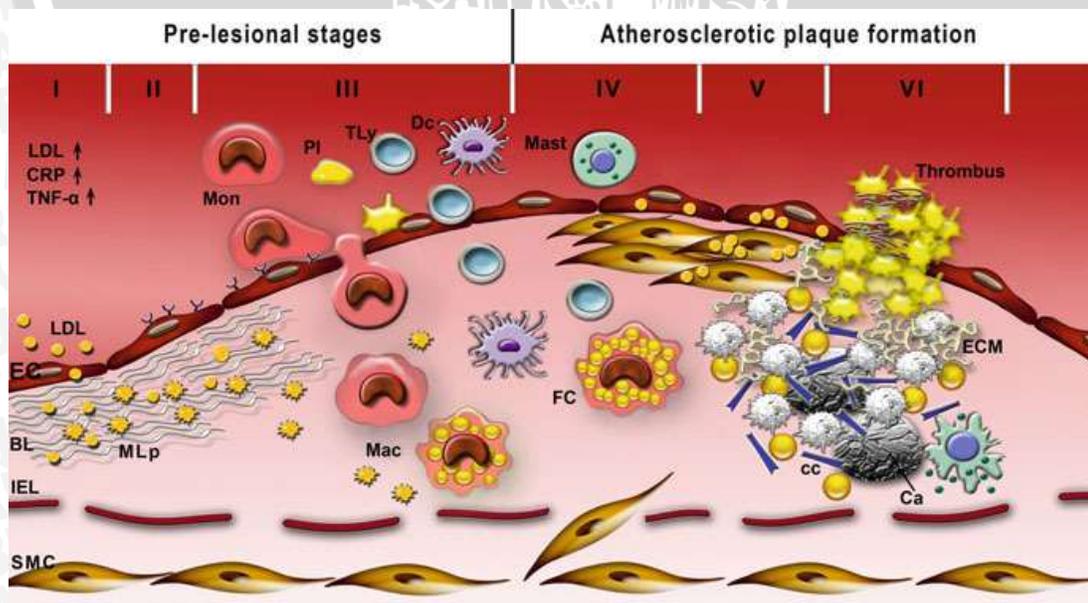
Hal ini dapat dipicu oleh berbagai macam hal (faktor resiko) antara lain gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok, kurangnya aktivitas fisik, diet yang tidak

sehat (seperti tinggi garam, lemak, dan kalori), konsumsi alkohol ataupun kelainan metabolisme tubuh seperti hipertensi , diabetes, dyslipidemia, maupun obesitas. Selain faktor resiko di atas m ada juga factor lain seperti kemiskinan , status pendidikan yang rendah , pertambahan usia , gender, genetik, faktorr psikologis seperti stress, depresi meskipun bukti bukti ilmiah menunjukkan bahwa factor gaya hidup dan metebolisme tubuh lebih berperan (Henry,2008).

2.1.3 Patogenesis Aterosklerosis

Lesi aterosklerosis ini dalam berdasarkan Simionescu dibagi menjadi 6 fase dalam perkembangannya, sistem klasifikasi ini dibagi berdasarkan penampakan lesi secara patologis dengan evolusi fase kliniknya. Fase ini dibagi menjadi lesi aterosklerotik tipe 1(inisial), 2 (fatty streak), 3 (intermedia, transisional, preateroma) , dan 4, 5, 6 (lesi lanjut).

Proses ini seperti pada gambar 2.2



Gambar 2.2. Proses Aterosklerosis (Simionescu, 2012)

Tahap I, merupakan tahap inisiasi plak aterosklerosis, bercirikan adanya beberapa modulasi fungsi sel endotel karena adanya peningkatan konsentrasi *low density lipoprotein* (LDL), *C-reactive Protein* (CRP), dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dalam plasma. Tahap II, LDL akan terperangkap dalam intima dan mengalami modifikasi (oksidasi, glikasi) menjadi *modified lipoproteins* (MLp). MLp akan menyebabkan disfungsi sel endotel dan menyebabkan ekspresi molekul adesi dan faktor kemotaksis. Reaksi inflamasi hebat akan terjadi dan menandai terjadinya tahap III, dimana monosit plasma (Mon) didukung oleh platelet (PI), sel limfosit T (Tly), dan sel dendritik (Dc) dapat melekat pada endotel dan memasuki intima. Monosit teraktivasi menjadi makrofag yang dapat memfagositosis MLp dan membentuk sel busa (*foam cell*) (Simionescu, 2012).

Tahap IV, sel otot polos pembuluh darah (SMC) bermigrasi dari media ke intima membentuk *fibrous cap*. Tahap V ditandai adanya plak fibrolipid/ fibroateroma yang terdiri dari sel otot polos dan sel busa dengan inti plak terkalsifikasi Plak menjadi rapuh, menyebabkan terjadinya penipisan *fibrous cap* dan peningkatan sitokin inflamasi hebat. Tahap VI ruptur plak yang menyebabkan pembentukan trombus (Simionescu, 2012)

Mengenai proses awal terjadinya terosklerosis sendiri terdapat beberapa teori yang masih berkembang yaitu teori infiltrasi lipid (dislipidemia), radikal bebas, disfungsi endotel arteri, serta imunologis(inflamasi)(Sargowo, 1997).

2.1.3.1 Konsep Dislipidemia

Dislipidemia adalah suatu kondisi di mana kadar lipid di dalam darah terlalu tinggi atau rendah, hal ini bisa berarti kadar Low-density Lipoprotein (LDL) yang terlalu tinggi, kadar High-density Lipoprotein (HDL) yang terlalu rendah, ataupun kadar trigliserida yang terlalu tinggi seperti yang dicantumkan pada tabel 2.1.

Ada 2 macam lipoprotein yaitu LDL adalah lipoprotein yang banyak mengandung Apo lipoprotein B-100 dan HDL adalah yang banyak mengandung Apo lipoprotein A-1. LDL adalah pengangkut lipid dengan Apo B dibagian luarnya 1500 molekul ester dan 170 molekul trigliserid. Inti lipid dikelilingi oleh kulit lapisan tunggal yang terdiri dari 800 molekul fosfolipid dan 600 molekul kolesterol bebas. Jumlah asam lemak yang terikat pada LDL lebih kurang 2600 molekul separuhnya adalah Poly Unsaturated Fatty Acid-PUFA (asam lemak tak jenuh) seperti asam arakidonat (12%), asam linoleat (86%) asam dokosa heksanoat (2%). PUFA ini sangat rentan terhadap oksidasi karena ikatan rangkainya namun PUFA dilindungi oleh antioksidan lipofilik yang terdapat di luar LDL (Goran, 2005).

Tabel 2.1 Batasan Kadar Lemak Dalam Darah (lipid guidelines, AACE , 2012)

Optimal/Near-Optimal, Borderline, and High-Risk Serum Lipid Concentrations (10 [EL 4])			
Lipid	Optimal/near-optimal serum concentration	Borderline serum concentration	High-risk/very high-risk serum concentration
TC, mg/dL	<200	200-239	≥240
HDL-C, mg/dL	≥60 (negative risk factor)	40-59 (men) 50-59 (women)	<40 men <50 women ^b
LDL-C, mg/dL	<100 optimal (100-129 near-optimal)	130-159	160-189 high ≥190 very high
TG ^a , mg/dL	<150	150-199	200-499 high ≥500 very high
Apo B, mg/dL	<90 (patients at risk of CAD, including those with diabetes) <80 (patients with established CAD or diabetes plus ≥1 additional risk factor)		

Abbreviations: apo, apolipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglycerides.

^a Both borderline and high-risk values may signify familial combined dyslipidemia or dyslipidemia of diabetes; values >1000 indicate high risk for pancreatitis.

^b Moderate reductions of high-density lipoprotein cholesterol in women may indicate insulin resistance syndrome.

LDL yang berlebih ini memperbesar kemungkinan untuk berikatan dengan matriks ekstraselular dari endotel yaitu proteoglikan. Saat LDL berikatan dengan proteoglikan, LDL akan melepas antioksidan dan teroksidasi. LDL yang telah teroksidasi akan memicu respon inflamasi, mengaktifkan *Vascular Adhesion Molecule – 1* (VCAM-1) dan *Intracellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) yang akan membantu masuknya leukosit ke dalam tunika intima. Setelah makrofag masuk, dan memfagositosis lipid tersebut, akan berubah menjadi *foam cell* yang ditandai dengan sitoplasma yang berisi droplet lipid. *Foam cell* yang bertumpuk bersama dengan sel T limfosit akan membentuk fatty streak yang mana merupakan lesi awal

yang dapat diamati pada aterosklerosis. LDL ini juga akan merangsang lapisan endotel untuk mensekresikan MCP-1 dan M-CSF. Selanjutnya makrofag akan melepaskan oksigen reaktif dan aledhide yang mengubah LDL yang belum teroksidasi menjadi *oxidized* LDL yang memicu pembentukan foam cell lainnya. Hal ini dapat dicegah jika ada HDL (HDL2 yang mengandung apoE) dengan konsentrasi yang cukup (Sargowo,2005). Makrofag juga akan mengeluarkan growth factor yang akan memicu proliferasi dan migrasi dari miosit ke dalam lapisan intima , fibroblast yang akan merangsang pertumbuhan serabut kolagen yang mana 1 hal ini akan mengakibatkan pembentukan fibrous plaque. Plak ini akan bersatu dengan kalsium yang juga banyak mengendap bersama dengan lipid dan membentuk permukaan yang kasar, yang nantinya akan memudahkan terbentuknya emolus, thrombus, yang juga didukung oleh meningkatnya agregasi platelet (Sargowo, 1997)

2.1.3.2 Konsep Radikal bebas

Radikal bebas adalah zat kimia yang memiliki 1 atau lebih elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas ini terbentuk dari pemecahan ikatan kimia yang mana tiap pecahan menyimpan 1 elektron atau dari penggabungan zat non radikal dan radikal yang jumlah elektronnya akan ganjil. Hal ini dapat diatasi dengan reaksi redox saat zat radikal bertemu dengan zat radikal lainnya. Radikal bebas ini terdapat di mana – mana termasuk di dalam makhluk hidup, radikal bebas yang terdapat dalam makhluk hidup adalah hydroxyl (OH), superoxide (O_2^-), nitric oxide (NO), nitrogen dioxide (NO_2) and peroxy (ROO). Ada juga beberapa zat yang bukan zat radikal tetapi mudah kehilangan elektronnya seperti. Peroxynitrite (OONO-), hypochlorous acid (HOCl), hydrogen peroxide (H_2O_2), singlet oxygen ($1O_2$), ozone

(O₃), nitrous acid (HNO₂) and dinitrogen trioxide (N₂O₃). Istilah Reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS) tidak hanya merujuk pada zat radikal saja tetapi juga zat di atas. Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi ROS dan aktifitas dari antioksidan sebagai pertahanan (Pham-Huy,2008)

Manusia dan makhluk hidup aerob lain dapat mentoleransi oksigen (O₂) karena memiliki system transfer elektron dan enzim untuk oksigen, pertahanan dengan antioksidan untuk melindungi dari efek toxic dari ROS. ROS/RNS selalu diproduksi oleh makhluk hidup, mekanisme lepasnya electron O₂ dari system transport elektron mitokondria, sitokrom p-4510 dan b5 yang memproduksi radikal bebas. Proses transport electron di mitokondria sendiri diduga menghasilkan O₂⁻ sebanyak 1-3 % dari total O₂ yang dihirup dalam proses menghasilkan energy. O₂⁻ ini juga dihasilkan dalam proses fagositosis oleh sel – sel leukosit, seperti neutrophil, monosit, makrofag, dan eosinophil untuk menginaktivasi bakteri dan virus. Saat proses fagositosis terjadi, konsumsi O₂ meningkat drastis (respiratory burst) oleh karena aktivasi NADPH-oksidasase di membrane yang mereduksi O₂ menjadi O₂⁻. Tetapi banyak juga molekul di dalam tubuh kita yang mudah teroksidasi bila mengalami kontak dengan ROS ini seperti katekolamin, tetrahidrofolat. Glukosa juga bereaksi dengan protein membentuk ROS, karena itu, pada pasien diabetes dengan kadar gula darah yang tinggi terjadi stress oksidatif. ROS ini lalu dapat mengoksidasi LDL sehingga akan menimbulkan respon inflamasi yang akan merangsang makrofag untuk memfagositosis dan membentuk foam cell yang merupakan awal dari proses aterosklerosis (Bahorun,2006)

2.1.3.3 Konsep Inflamasi

Inflamasi terjadi di dalam seluruh proses aterosklerosis dimulai dari awal masuknya leukosit ke dalam tunika intima. Normalnya leukosit tidak menempel pada dinding endotel tetapi oleh karena adanya inflamasi dinding endotel pun mengaktifkan molekul molekul adhesi seperti VCAM-1 dan ICAM-1, yang membuat leukosit dapat masuk ke dalam intima. Hal ini juga dibantu oleh molekul lain seperti selectin untuk proses rolling, integrin untuk perlekatan MCP-1 yang memanggil makrofag masuk, dan MCSF-1 yang merangsang proses proliferasi makrofag. Limfosit B dan limfosit T juga ikut memperbesar inflamasi dengan mengeluarkan antibodi dan sitokin – sitokin yang mana akan merangsang makrofag, juga proliferasi dari sel miosit. Masuknya leukosit ini memulai proses aterosklerosis, terutama dimulai dari makrofag yang berubah menjadi foam cell setelah memfagostosis lemak yang teroksidasi (Libby, 2002)

Pada konsep ini, inflamasi yang dapat memicu proses aterosklerosis ini tidak dibatasi pada dislipidemia saja melainkan bisa juga pada penyebab inflamasi lain seperti infeksi, karena dalam inflamasi akut dihasilkan sitokin – sitokin pro inflamasi, perubahan hemodinamik dan faktor pembekuan darah yang dapat memicu proses aterosklerosis. Contohnya pada infeksi *Chlamydia pneumoniae* yang memepaskan lipopolisakarida (endotoksin) dan protein yang menyebabkan demam yang dapat menstimulasi produksi mediator proinflamasi oleh sel endotel, sel otot polos, dan infiltrasi dari leukosit (Libby, 2002).

2.1.3.3 Konsep Disfungsi Endotel

Endotel dalam keadaan normalnya dapat berespon pada rangsangan fisik maupun kimia yang berupa produksi berbagai faktor yang meregulasi tonus otot vascular, adhesi seluler, proses pembekuan, proliferasi sel otot polos, dan inflamasi pembuluh darah. Salah satu fungsi yang paling penting adalah tonus otot pembuluh darah, hal ini bekerja dengan cara pelepasan beberapa molekul vasoaktif yang mendilatasi atau mengkonstriksikan pembuluh darah, seperti bradykinin dan thrombin. Perubahan ini mengakibatkan perubahan diameter pembuluh darah yang mana digunakan untuk mengatur keseimbangan antara kebutuhan oksigen dan penyediaan oksigen yang dibutuhkan oleh tubuh (Allan, 2003)

Nitrit oxyde di dalam tubuh diproduksi oleh endothelial NO synthetase (eNOS) dari L-arginine. Produksi NO dalam tubuh dipicu oleh tekanan yang dialami oleh pembuluh darah. NO akan berdifusi ke sel otot polos pembuluh darah dan mengaktifasi guanylate cyclase yang mengaktifkan cGMP yang akan membuat vasodilatasi terjadi. Produksi NO juga dipicu oleh molekul yang menyebabkan vasodilatasi seperti bradykinin, adenosine, serotonin (saat agregasi platelet). Selain vasodilatasi melalui NO, endotel juga dapat memediasi vasodilatasi melalui hiperpolarisasi dari sel otot polos. Hal ini dilakukan dengan meningkatkan konduksi potassium. Hal ini biasa dilakukan saat ketersediaan NO berkurang. Dalam kondisi normal NO juga berfungsi untuk menghambat inflamasi, proliferasi sel, dan thrombosis, hal ini disebabkan oleh s-nitrosylation yang menghambat aktifitas biologis. Target dari NO ini adalah sel – sel NFkB, protein yang mengontrol siklus sel, dan NO juga menghambat proses fosforilasi oksidatif dari mitokondria. (John, 2007)

Endotel tidak hanya berperan untuk vasodilatasi tetapi juga dalam vasokonstriksi melalui endotelin dan vasoconstrictor prostanoid , juga melalui konversi angiotensin I menjadi angiotensin II di permukaan endotel. Vasokonstriktor ini tidak hanya berefek lokal tetapi juga dapat berpengaruh sistemik dan mempunyai peran dalam remodeling (John, 2007).

Disfungsi endotel ini sebenarnya juga dapat disebut sebagai aktivasi dari endotel karena merupakan bentuk dari pertahanan tubuh. Aktivasi ini melibatkan sitokin proinflamasi dan normalnya reversible. Perubahan ini dikarakterisasikan dengan ekspresi molekul adhesi leukosit seperti E-selectin, P-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) dan vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) yang menyebabkan leukosit dapat masuk ke dalam tunika intima. Juga mengubah sifat antithrombotic menjadi thrombotic, yang disebabkan hilangnya molekul antikoagulan seperti thrombomodulin , dan heparin sulphate, pengurangan kemampuan fibrinolytic, efek anti-agregasi platelet. Sintesa dari sitokin seperti interleukin -6 (IL-6), IL-8 dan *monocyte chemo-attractant* (MCP-1) juga teraktivasi. Hal ini berkaitan juga dengan perubahan fungsi eNOS yang semula menghasilkan NO , tetapi pada saat aktivasi menghasilkan ROS yang fungsinya berkebalikan dengan NO sehingga semua proses di atas teraktivasi. Hal ini dipicu oleh tidak adanya tetrahydrobiopterin sebagai kofaktor ataupun hydrogen peroksida jika kekurangan L-arginin. Sel endotel juga dapat berperan sebagai *antigen –presenting cell* yang bekerjasama dengan limfosit T untuk menghilangkan antigen. Proses ini sebenarnya berguna untuk melindungi tubuh, jika antigen telah dieliminasi, seperti kadar kolesterol turun, atau bakteri hilang, maka endotel akan kembali ke keadaan normal. Tetapi jika hal ini

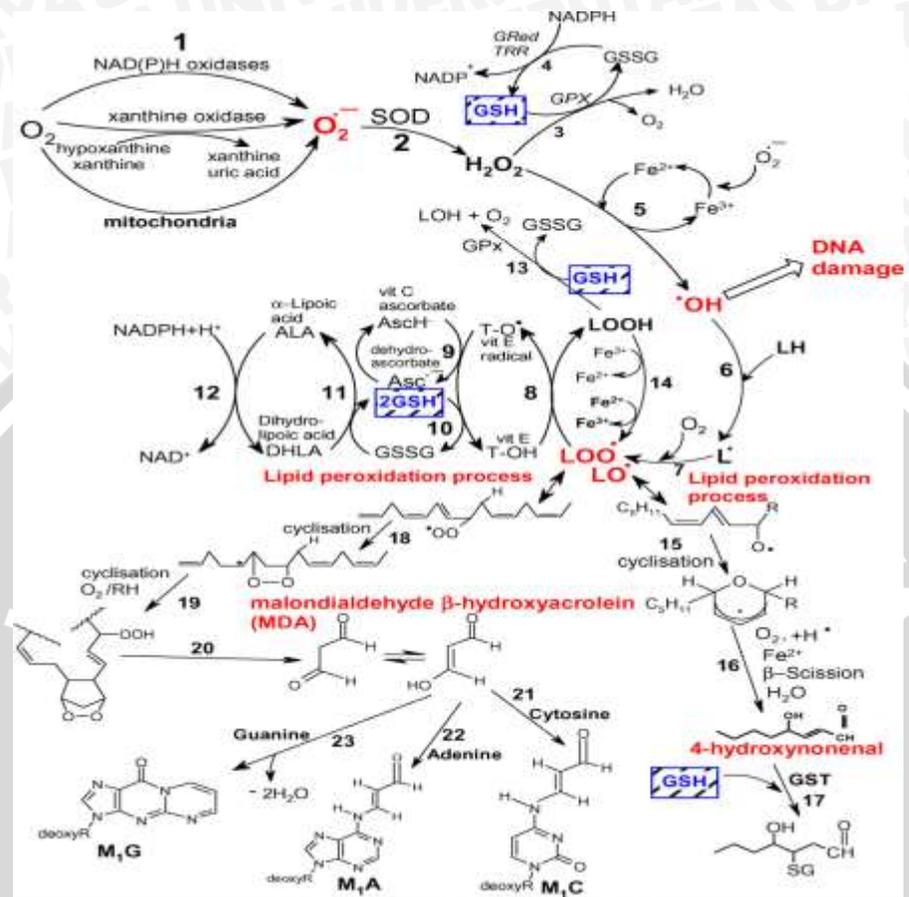
tidak terjadi maka akan terjadi inflamasi kronis yang menyebabkan perubahan fungsi endotel yang dapat mengganggu, seperti terbentuknya foam cell, *fatty streak*, dan proses lainnya (John, 2007).

2.2 Antioksidan

Paparan dari radikal bebas dari berbagai sumber dapat menyebabkan berbagai respon yang menyebabkan kerusakan. Tetapi tubuh memiliki mekanisme defensive seperti mekanisme preventif, mekanisme perbaikan, mekanisme fisik, dan mekanisme antioksidan. Antioksidan adalah molekul yang memperlambat ataupun menghambat proses oksidasi dari molekul lain. Bisa juga disebut sebagai struktur kimia yang bereaksi atau membersihkan molekul radikal bebas sehingga menjadi molekul yang tidak berbahaya bagi tubuh. Antioksidan dapat bekerja dengan cara mengambil electron berlebih dari O_2^- , atau mentransfer proton atau H^+ ke O_2^- , ataupun membuat kompleks dengan O_2^- (Mohammad, 2007).

Mekanisme antioksidan meliputi enzimatis seperti superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) dan non-enzymatis seperti Vitamin C, Vitamin E, glutathione (GSH), carotenoids, flavonoids, dan lain sebagainya.

Dalam kondisi normal selalu ada keseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas, seperti yang ditunjukkan pada gambar 4 (Valko, 2007)



Gambar 2.3 Keseimbangan Radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh (Valko, 2007)

1. ROS terbentuk dari berbagai proses seperti reduksi molekul oksigen oleh NAD(P)H oksidase, xantin oksidase, transport electron mitokondria.
2. Superoksida radikal berikatan dengan SOD menjadi hydrogen peroksida
3. Hydrogen peroksida di-scavenge oleh glutathione peroxidase (GPx) yang membutuhkan GSH untuk donor electron.
4. Glutathione yang teroksidasi (GSSG) dikembalikan menjadi glutathione normal (GSH) dengan NADPH sebagai donor electron.

5. Beberapa ion metal seperti Fe^{2+}, Cu^{+} dapat memecah hydrogen peroksidamenjadi gugus hydroxyl radical.
6. Gugus hydroxyl radikal dapat mengambil ion H dari lipid , membentuk lipid radikal
7. Lipid radikal dapat berikatan dengan oksigen membentuk lipid peroxil radikal $LOO\cdot$, jika $LOO\cdot$ ini tidak direduksi oleh antioksidan, akan terjadi proses lipid peroksida (18-23 dan 15-17)
8. $LOO\cdot$ direduksi di dalam membrane oleh VIT. E reduksi ($T-OH$)
9. Vit E yang teroksidasi memberikan elektronnya ke Vit. C (AsC^{\cdot} menjadi ASC^{\cdot})
10. Vit E, fungsinya dinormalkan kembali oleh GSH (bisa melalui GSH ataupun Vit.C)

2.2.1 *Superoxide Desmutase (SOD)*

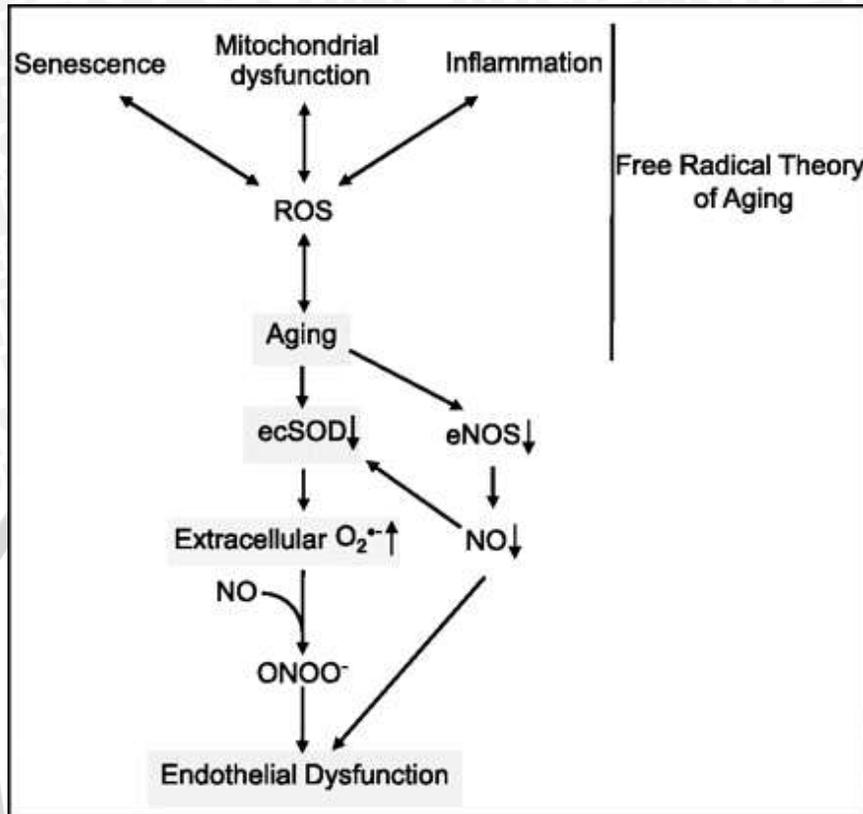
SOD merupakan enzim antioksidan yang utama , SOD merupakan enzim yang menetralsir superoksida , SOD merupakan enzim metalloprotein yang mengandung ion metal di dalamnya , enzim ini bekerja dengan cara dengan cara mengkatalisa perubahan superoksida menjadi hydrogen peroksida. Enzim ini dibagi menjadi 3 jenis berdasar ion metal yang terdapat di dalamnya yang juga berbeda tempat kerjanya.secara garis besar cara kerja SOD adalah



Extracellular-SOD (EC-SOD) yaitu Cu.Zn-SOD yang terletak di cairan ekstraseluler, termasuk plasma dan jaringan. SOD tipe ini sangat berperan dalam proses disfungsi endotel karena SOD jenis ini yang berfungsi untuk menekan $O_2^{\cdot-}$ yang jika dibiarkan

dapat menekan NO, dan memicu aktivasi endotel seperti pada teori disfungsi endotel. (Fukai, 2009) SOD ini memiliki heparin binding sites, yang memungkinkannya berinteraksi dengan proteoglikan. Mn-SOD (*manganese* –SOD) yang berada di matriks mitokondria. Mn-SOD dibuat di ribosom dalam bentuk precursor, lalu ditransport ke matriks mitokondria, lalu oleh protease diubah menjadi bentuk tetramer yang aktif di dalam matriks mitokondria. SOD ini memiliki 4 sub-unit dan total berat molekul 88kDa. Dapat disimpan dengan cara proses pembekuan. SOD ini berperan sebagai tumor suppressor (Zhang, 2009). Cu.Zn-SOD adalah molekul berbentuk dimer yang memiliki beratmolekul 32kDa, SOD jenis ini tersebar di sitoplasma mamalia. SOD ini juga membantu melawan produksi dari radikal bebas yang dihasilkan oleh NAD(P)H oxidase yang terletak intraseluler (Anne, 2004).

Gambar 2.4 menjelaskan tentang mekanisme dari EC-SOD dalam fungsi endotel yang mengalami penuaan. ROS dapat dihasilkan dari proses penuaan, disfungsi mitokondria, dan inflamasi. Peningkatan ROS mengakibatkan penurunan *extracellular* SOD (ec-SOD). Ec-SOD berfungsi membentuk hidrogen peroksida (H_2O_2) dari *extracellular* O_2^- . Penurunan Ec-SOD pada akhirnya akan menimbulkan peningkatan *extracellular* O_2^- . *Extracellular* O_2^- akan berikatan dengan NO dan membentuk *peroxynitrite* ($ONOO^-$). $ONOO^-$ dapat menimbulkan kerusakan pada endotel. Selain itu, peningkatan ROS mengakibatkan penurunan eNOS. Dalam kondisi basal pembuluh darah, eNOS membantu produksi NO. Penurunan eNOS mengakibatkan penurunan produksi NO sehingga menimbulkan kerusakan endotel semakin parah dan juga mengakibatkan penurunan ec-SOD.



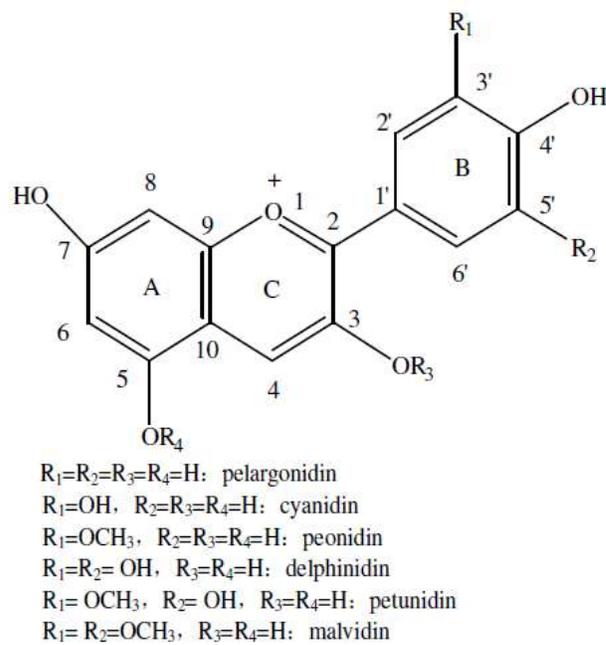
Gambar 2.4 Proses radikal bebas menurunkan SOD (Fukai, 2009)

2.2.2 Antosianin

Salah satu kelompok antioksidan adalah flavonoid yang banyak terdapat di dalam polyphenol tanaman. Kelompok ini mencakup anthocyanin, flavonol, flavon, proanthocyanidines, flavan-3-ols, dan isoflavon. Anthocyanin berasal dari kata Yunani *anthos* yaitu bunga dan *kyanos* yaitu biru tua dan merupakan flavonoid yang paling banyak terdapat di tanaman setelah klorofil. Warna Dari antosianin ini bervariasi mulai dari merah sampai biru dan tersimpan di berbagai bagian tanaman seperti bunga, buah, daun, umbi, dan berbagai organ penyimpanan lainnya.

Antosianin sendiri terdiri dari beberapa jenis seperti cyanidin, pelargonidin, petunidin (Ghosh, 2007)

Antosianin merupakan glikosida yang larut dalam air yang tersusun dari gugus polyhydroxil dan derivat polymethoxyl atau garam flavynium. Antosianin yang banyak ditemukan dibagi berdasarkan dari jumlah dan posisi dari gugus hydrxilnya di inti dari flavan. Semakin banyak gugus hydroxilnya, warnanya akan semakin kebiru tua-an. Berikut gambar struktur antosianin pada gambar 2.5:



Anthocyanidins of colored potatoes.

Gambar 2.5 Struktur Antosianin (Zhao, 2009)

Antosianin juga dapat berubah warna tergantung pH, seperti flavylum pada pH 1-3 berwarna merah, carbinol pada pH 5 tidak berwarna dan quinodal pada pH 7-8 berwarna ungu kebiruan. Antosianin yang paling banyak terdapat di alam adalah cyaniding, delphinidin, dan pelargonidin. 80% berada di daun yang berwarna, 69% di dalam buah, dan 50% di dalam bunga. Antosianin merupakan pewarna alami dalam buah apel, berries (blackcurrant, boysenberry, blueberry, bilberry, strawberry, blackberry, raspberry, cranberry, elderberry, lingonberry, chokeberry), hitam wortel,

kubis, ceri, anggur, lobak, bawang merah dan ubi jalar. Antosianin juga banyak dipakai di industry makanan untuk bahan tambahan (Ghosh, 2007).

Antosianin ini memiliki berbagai fungsi seperti melindungi DNA cleavage, aktifitas estrogen, efek anti inflamasi, dan efek meningkatkan SOD (Hosoda, 2011). Antosianin sendiri berfungsi sebagai antioksidan dengan cara mereduksi radikal bebas , mendonorkan elektronnya pada radikal bebas, dan juga meningkatkan jumlah enzim antioksidan seperti SOD. pada umumnya produksi antioksidan dikendalikan salah satunya oleh nrf-2 (*nuclear factor E2 related factor 2*) yang berikatan dengan keap-1(*kelch-like erythroid CNC homologue(ECH)-associated protein 1*) , pada saat radikal bebas berinteraksi nrf-2 dan keap-1, maka ikatan ini akan terlepas dan nrf-2 menjadi aktif. nrf-2 lalu akan mengaktifkan ARE (*antioxidant response element*) yang akan meningkatkan transkripsi dari enzim antioksidan. Nrf-2 ini juga sensitive terhadap antioksidan seperti antosianin (Turner, 2009)

Tabel 2.2 Klasifikasi antosianin (Delgado, 2000)

Anthocyanidins Found in Nature		
Substituted with a characteristic hydroxyl group		
Name ^a	Position of substitution	Some of the produced colors
Apigeninidin	5,7,4'	Orange
Aurantinin	3,5,6,7,4'	Orange
Cyanidin	3,5,7,3',4'	Magenta and Crimson
Delphinidin	3,5,7,3',4',5'	Purple, mauve and blue
6-Hydroxycyanidin	3,5,6,7,3',4'	Red
Luteolinidin	5,7,3',4'	Orange
Pelargonidin	3,5,7,4'	Orange, salmon
Triacetidin	5,7,3',4',5'	Red
Substituted with a characteristic methyl ether group		
Capensundin	5,3',5"	Bluish red
Europendin	5,3'	Bluish red
Hirsundin	7,3',5"	Bluish red
Malvidin	3,5'	Purple
5-Methylcyanidin	5	Orange red
Peonidin	3'	Magenta
Petunidin	3'	Purple
Palchellidin	5	Bluish red
Rosmidin	7,3'	Red

2.3 *Ipomea batatas*

Taksonomi *Ipomoea batatas*

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub kelas	: Asteridae
Ordo	: Solanales
Famili	: Convolvulaceae
Genus	: <i>Ipomoea</i> L
Species	: <i>Ipomoea batatas</i> (L) Lam.

(United States Department of Agriculture, 2013)

Ubi jalar (*ipomea batatas*) berpotensi sebagai alternatif bahan makanan pokok karena cukup banyak mengandung karbohidrat dan sumber kalori yang potensial. Komponen gizi yang terkandung dalam ubi jalar disajikan pada tabel 2.3 :

Tabel 2.3 Kandungan gizi ubi jalar

No	Kandungan Gizi	Komponen Gizi Ubi Jalar			Daun
		Ubi Jalar Merah	Ubi Jalar Putih	Ubi Jalar Kuning	
1	Kalori (kal)	123.00	123.00	136.00	47.00
2	Protein (gram)	1.80	1.80	1.10	2.80
3	Lemak (gram)	0.70	0.70	0.40	0.40
4	Karbohidrat (gram)	27.90	27.90	32.3	10.40
5	Air (gram)	68.50	68.50	-	84.70
6	Serat kasar	0.90	1.20	1.40	-
7	Kadar gula (gram)	0.40	0.40	0.30	-
8	Beta karoten	31.20	174.20	-	-

Sumber: Departemen kesehatan RI.1996

Kandungan bahan kering rata-rata 30 %, dimana 75 – 90 % merupakan karbohidrat, lemak sekitar 0.4 %. Kandungan protein sebagian besar ubi antara 1,5 % sampai 2,5 % sehingga termasuk rendah atau sedang jika dibandingkan dengan sayuran lain. Ubi jalar merupakan sumber vitamin C yang baik dan vitamin B sedang, juga mengandung betakaroten yang tinggi (Rubatzky dan Yamaguchi, 1998) Ubi jalar juga bermanfaat bagi kesehatan, kandungan serat yang terdapat pada ubi jalar merupakan serat larut yang bekerja seperti spons, serat menyerap kelebihan lemak atau kolesterol darah sehingga kadar kolesterol dalam darah menjadi normal. Selain itu ubi jalar juga mengandung pigmen warna seperti betakaroten dan antosianin. Pada ubi jalar ungu banyak mengandung zat antosianin yang menyebabkan muncul warna ungu alami. Antosianin merupakan salah satu zat antioksidan yang mampu mencegah berbagai jenis kerusakan akibat *stress oxidative*. Hasil penelitian yang didapatkan oleh Tim Peneliti Fakultas Pertanian Brawijaya menunjukkan bahwa kandungan antosianin dari umbi ubi jalar ungu dapat mencapai 561.11 miligram dari 100 gram ubi jalar segar (Trisnanto, 2011).