



MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI

**POTENSI UMBI UBI JALAR UNGU UNTUK
MENCEGAH KERUSAKAN SEL KE ARAH
KEGANASAN MELALUI BCL-2, BAX DAN
APOPTOSIS**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA**

2020

POTENSI UMBI UBI JALAR UNGU UNTUK MENCEGAH KERUSAKAN SEL KE ARAH KEGANASAN MELALUI BCL-2, BAX DAN APOPTOSIS

PENDAHULUAN

Ubi jalar, ketela rambat atau *sweet potato* berasal dari benua Amerika. Ubi jalar mulai menyebar ke seluruh dunia, terutama negara-negara beriklim tropis pada abad ke-16. Orang-orang Spanyol menyebarkan ubi jalar ke kawasan Asia, terutama Filipina, Jepang, dan Indonesia. Ubi jalar ungu merupakan varietas ubi jalar yang banyak ditemukan di Indonesia. (Sukardi dkk. 2012).

Ubi jalar ungu memiliki aktivitas antioksidan yang berfungsi sebagai penangkap radikal bebas. Ubi jalar juga dapat melindungi manusia dari berbagai penyakit seperti aterosklerosis, hipertensi, oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL) dan beberapa penyakit kanker. Antioksidan alami mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan sel yang disebabkan spesies oksigen reaktif, yang mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif serta mampu menghambat peroksidase lipid pada makanan (Joseph 2002).

Apoptosis juga merupakan proses aktif dengan menginduksi gen seperti Bax dan ekspresi antigen Fas maupun represi/penekanan simultan gen seperti Bcl2. Jika kerusakan selnya berat, sejumlah gen untuk apoptosis yang dikontrol oleh gen *p53* juga berperan dalam pengaturan siklus sel. Hasil penelitian menunjukkan pengaktifan jalur apoptosis oleh *p53* dapat dilakukan dengan mentransfer *p53* jenis ganas (*wildtype*) rekombinan pada sel kanker yang tidak memiliki *p53* atau mengalami mutasi. Dengan demikian terdapat tiga mekanisme apoptosis yang berbeda yang mana sebuah sel melakukan program bunuh diri dengan cara apoptosis (Nurhayati, 2006).

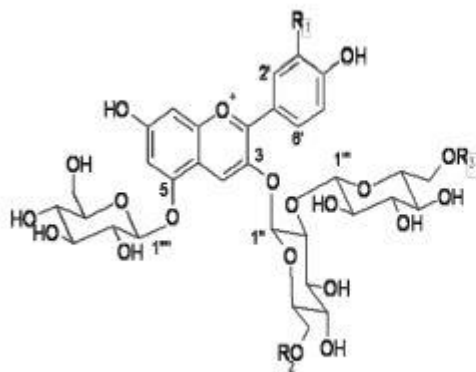
Bax yang merupakan anggota proapoptosis famili Bcl-2, disisilain, *up-regulation ekspresi Bax dan downregulation Bcl-2* dapat ditunjukkan selama proses apoptosis. Secara teori, proses apoptosis tidak hanya melibatkan aktivasi transkripsional Bax pada apoptosis, tetapi juga dalam perubahan dari Bcl-xL (anggota proapoptosis family Bcl-2)/rasio Bax, sehingga menunjukkan bahwa hubungan silang antara protein pro- dan antiapoptosis merupakan salah satu faktor penting yang menentukan nasib suatu sel. Protein Bcl-2 berperan dalam menghambat apoptosis, tingginya ekspresi Bcl-2 berhubungan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik. Sedangkan protein Bax, suatu homolog dari Bcl-2, menyebabkan apoptosis. Ekspresi berlebih Bcl-2 diketahui menghambat aktivitas pro-apoptosis dari Bax (Theopilus, 2012).

A. UMBI UBI JALAR UNGU SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Ubi jalar, ketela rambat atau *sweetpotato* berasal dari benua Amerika. Ubi jalar mulai menyebar ke seluruh dunia, terutama negara-negara beriklim tropika pada abad ke-16. Orang-orang Spanyol menyebarkan ubi jalar ke kawasan Asia, terutama Filipina, Jepang, dan Indonesia. Ubi jalar ungu merupakan varietas ubi jalar yang banyak ditemukan di Indonesia. Selain ubi jalar ungu, terdapat juga ubi jalar yang berwarna putih dan kuning (Sukardi, 2012). Ubi jalar ungu memiliki warna ungu yang cukup pekat pada daging umbinya, sehingga banyak menarik perhatian. Menurut Sarwono (2005), warna ungu pada ubi jalar disebabkan oleh adanya pigmen antosianin yang tersebar dari bagian kulit sampai ke daging umbinya. Antosianin bermanfaat bagi kesehatan tubuh karena dapat berfungsi sebagai antioksidan, antihipertensi, dan pencegah gangguan fungsi hati. Ubi jalar ungu memiliki banyak keunggulan karena memiliki kandungan gizi yang beragam. Menurut Lukman (1992) salah satu senyawa mikronutrien yang terdapat dalam ubi jalar memiliki peran penting untuk manusia antara lain pigmen.

Tepung ubi jalar ungu dapat digunakan pada produk industri rumah tangga seperti roti, kue, dan mie basah. Pembuatan kue menggunakan ubi jalar ungu hasilnya lebih baik di bandingkan dengan ubi jalar dengan warna lain, ditinjau dari segi warna dan kerenyahannya. Seiring dengan makin meningkatnya kesadaran masyarakat akan pentingnya hidup sehat, maka tuntutan konsumen terhadap bahan pangan juga kian bergeser. Bahan pangan yang kini mulai banyak diminati konsumen bukan saja yang mempunyai komposisi gizi yang baik serta penampakan dan citarasa yang menarik, tetapi juga harus memiliki fungsi fisiologis bagi tubuh. Ubi jalar ungu memiliki banyak keunggulan karena memiliki kandungan gizi yang beragam. Menurut Lukman (1992) salah satu senyawa mikronutrien yang terdapat di dalam ubi jalar yang memiliki peranan dan manfaat penting bagi manusia adalah pigmen.

Ubi jalar ungu mengandung antosianin dalam jumlah yang jauh lebih besar daripada ubi jalar berdaging oranye atau putih. Antosianin adalah pigmen dari kelompok flavonoid yang larut dalam air, berwarna merah sampai biru yang bersifat sebagai antioksidan dan tersebar luas pada tanaman. Secara kimia semua antosianin merupakan turunan suatu struktur aromatik tunggal, yaitu sianidin. Semuanya terbentuk dari pigmen sianidin dengan penambahan atau pengurangan gugus hidroksil, metilasi dan glikosilasi (Samber, 2010).



compd	R ₁	R ₂	R ₃
1	OH	H	H
2	OCH ₃	H	H
3	OH	caff	caff
4	OH	caff	phb
5	OH	caff	H
6	OH	caff	fer
7	OCH ₃	caff	caff
8a	OCH ₃	caff	H
8b	OCH ₃	caff	phb
9	OCH ₃	caff	fer

Keterangan :

caf : caffeoyl; fer: feruloyl; phb: *p* – hydroxybenzoyl.

Gambar 1. Struktur utamaantosianin ada umbi ubi jalar ungu (Samber, 2010)

Berbeda dengan antosianin yang terkandung dalam beri, antosianin ubi jalar ungu berada dalam bentuk asilasi. Asilasi dengan berbagai asam fenolik membuat antosianin ubi jalar ungu unik dan juga memberikan keuntungan. Antosianin mempunyai stabilitas yang rendah. Pada pemanasan yang tinggi, kestabilan dan ketahanan zat warna antosianin akan berubah. Selain mempengaruhi warna antosianin, pH juga mempengaruhi stabilitasnya, dalam keadaan asam akan berwarna merah dan keadaan basa berwarna biru. Antosianin lebih stabil dalam suasana asam daripada dalam keadaan alkalis ataupun netral. Zat warna ini tidak juga stabil, dengan adanya oksigen dan asam askorbat. Substitusi beberapa gugus kimia pada rangka antosianin dapat mempengaruhi warna yang diekspresikan oleh antosianin dan kestabilannya. Sebaliknya, penambahan jumlah gugus metoksi atau metilasi akan menyebabkan warna cenderung merah atau relatif stabil. Di Jepang, ubi jalar ungu banyak digunakan sebagai zat pewarna alami untuk makanan, penawar racun, mencegah sembelit, dan membantu menyerap kelebihan lemak dalam darah. Juga dapat menghalangi munculnya sel kanker serta baik untuk dikonsumsi oleh penderita jantung koroner. Ubi jalar ungu merupakan sumber energi yang baik, mengandung protein, vitamin dan mineral yang tinggi (Samber, 2010).

Tabel 1. Perbandingan Kandungan Gizi Ubi Jalar Ungu, Putih dan Kuning

Komponen Gizi Ubi Jalar Per 100 gram

Kandungan Gizi	Ubi ungu	Ubi putih	Ubi Kuning
Kalori (kal)	123	123	136
Protein (µg)	1,8	1,8	1,1

Lemak (μg)	0,7	0,7	0,4
Karbohidrat (μg)	27,9	27,9	32,3
Air (μg)	68,5	68,5	71,2
Serat Kasar (μg)	1,2	0,9	1,4
Kadar Gula (μg)	0,4	0,4	0,3
β - karoten (μg)	30,2	31,2	114
Antosianin (μg)	110,15	30,2	32,2

Sumber: Balitkabi 2001; Balitkabi 2011

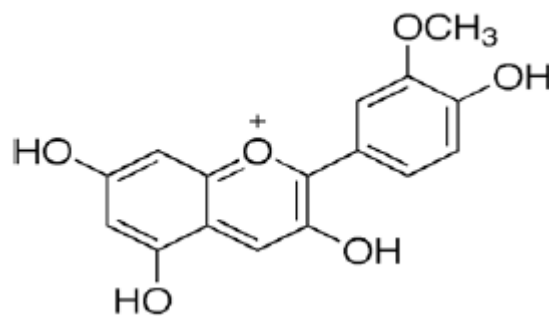
Dari Tabel 1. dapat dilihat bahwa ubi jalar ungu memiliki kandungan gizi yang sangat kompleks, dengan mengonsumsi ubi jalar ungu dapat membantu kebutuhan kita akan nutrisi, karbohidrat pada ubi jalar ungu tidak mudah diubah menjadi gula, sehingga cocok bagi penderita diabetes. Berbeda dengan sifat karbohidrat asal beras dan jagung yang mudah diubah menjadi gula. Kadar protein ubi jalar ungu berkisar 0,19-1,8%. Rendahnya kadar gula dapat disebabkan protein yang larut dalam air. Ubi jalar ungu merupakan sumber vitamin A, vitamin C, vitamin B-6, vitamin B-12, vitamin E, dan vitamin K yang merupakan mikronutrien penting bagi tubuh. Vitamin E yang terdapat pada ubi jalar ungu berfungsi sebagai antioksidan untuk melawan radikal bebas (Samber, 2010).

Antioksidan adalah suatu senyawa yang berkemampuan untuk memperlambat atau mencegah proses oksidasi. Antioksidan bekerja untuk menstabilkan kelebihan radikal bebas dalam tubuh, dengan cara mendonorkan atau memberikan elektronnya agar dapat menghambat aktivitas senyawa oksidan tersebut. Antioksidan diperlukan untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas. Tanpa antioksidan, reaksi yang disebabkan oleh radikal bebas dapat merusak atau menghancurkan sel tubuh kita (Samber, 2010).

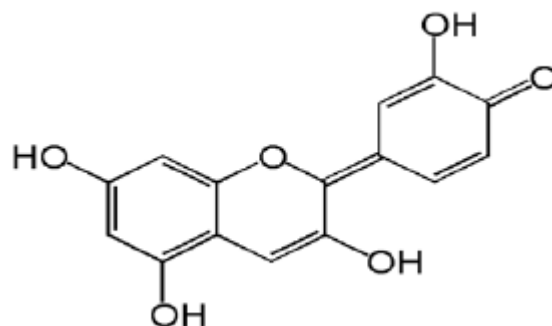
Ubi jalar ungu memiliki aktivitas antioksidan yang berfungsi sebagai penangkap radikal bebas (Joseph 2002). Ubi jalar juga dapat melindungi manusia dari berbagai penyakit seperti aterosklerosis, hipertensi, oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL) dan beberapa penyakit kanker. Antioksidan alami mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan sel yang disebabkan spesies oksigen reaktif, yang mampu menghambat terjadinya penyakit degeneratif serta mampu menghambat peroksidase lipid pada makanan. Ubi jalar ungu mengandung pigmen antosianin yang dapat berperan sebagai antioksidan. Antosianin berasal dari kata anthos dan kyanos (Anthos: bunga, kyanos: biru) adalah komponen flavonoid yang paling melimpah dari buah-buahan dan sayuran yang berwarna merah dan sering digunakan sebagai pigmen alami yang larut dalam air. Tergantung dari struktur molekul, beberapa antosianin lebih stabil daripada yang lain. Secara

umum, peningkatan hidroksilasi menurunkan stabilitas, sedangkan metilasi meningkatkannya. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa antosianin dengan komponen terasilasi lebih stabil selama pemrosesan dan penyimpanan. Antosianin terasilasi dari ubi jalar ungu dapat berfungsi sebagai pewarna alami, karena daya tahannya terhadap temperatur dan cahaya. Penelitian tentang komposisi antosianin dari *Ipomoea batatas L.* sudah banyak dilakukan, antara lain oleh Otake et al. (1992), Goda et al. (1997), dilanjutkan oleh Terahara et al. (2004), Steed and Truong (2008), semua peneliti melaporkan bahwa antosianin terasilasi merupakan antosianin yang dominan pada semua varietas ubi jalar ungu.

Diantara enam antosianidin yang umum, peonidin dan sianidin biasanya ditemukan di ubi jalar ungu, tetapi antosianin yang paling melimpah adalah turunan peonidin. Peonidin ($peo/cy > 1.0$) dengan tingkat kemerahan yang lebih besar (kelompok dominan merah) dan sianidin ($peo/cy < 1.0$) dengan tingkat kebiruan yang lebih tinggi (kelompok dominan biru). Selain peonidin dan sianidin, pelargonidin adalah antosianin yang ditemukan dalam jumlah yang sangat kecil pada beberapa varietas ubi jalar ungu seperti NC415 dan Ayamurasaki (Samber, 2010). Berikut adalah gambar struktur peonidin dan sianidin :



Gambar 2. Struktur Umum Peonidin (Fennema 1996)



Gambar 3. Struktur Umum Sianidin (Fennema 1996)

Sebagai sumber antosianin terasilasi, kandungan pigmen antosianin yang berasal dari ubi jalar ungu dapat diolah sebagai pewarna alami untuk makanan, sehingga terbebas dari

penggunaan bahan pewarna sintetis. Disamping itu, tampilan makanan seperti pada pembuatan es krim dari ubijalar yang sudah mulai diproduksi dengan pewarna ungu menambah daya tarik pembeli (konsumen). Demikian juga dengan aneka kue dan produk makanan selain citarasa, penampilan yang menarik juga menjadipeningkatan dalam kesehatan tubuh disebabkan oleh kandungan gizinya. Terbuka peluang yang sangat besar dengan mengembangkan produk pangan dari umbi-umbian, khususnya ubi jalar ungu dengan berbasis pada sifat-sifat fungsionalnya untuk meningkatkan ketahanan pangan di Indonesia. Pangan sangat diperlukan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi, kebutuhan tiap individu di penuhi dengan kebutuhan masing-masing. Bahkan bila dimungkinkan pangan harus dapat menyembuhkan atau menghilangkan efek negatif dari penyakit tertentu. Dari sinilah lahir konsep pangan fungsional yang akhir-akhir ini sangat populer di kalangan masyarakat dunia. Ubi jalar ungu termasuk dalam pangan fungsional. Antosianin dilaporkan sangat bermanfaat terhadap kesehatan. Antosianin dapat berfungsi untuk menjaga kesehatan dan mengurangi resiko penyakit degeneratif, aktivitas antikanker, kapasitas antioksidan, aktivitas antiulcer dan juga mengurangi resiko gangguan kardiovaskuler (Samber, 2010).

Beberapa peneliti melaporkan kandungan antosianin bervariasi dalam kultivar ubi jalar ungu yang berbeda. Delapan klon ubi jalar ungu yang dikembangkan di Balitkabi Malang, Jawa Timur dilaporkan mengandung antosianin dengan variasi antara 8,68 mg/100g hingga 281,90 mg/100 g umbi. Sedangkan Antin 1, 2, dan 3 yang juga dikembangkan lebih lanjut oleh Balitkabi mengandung antosianin sebesar 33,89, 136,2 dan 150,7 mg/100 g umbi segar. Kandungan antosianin ubi jalar ungu yang ditanam di kebun percobaan BLPP Lampung, dan ubi jalar ungu yang umum dijual di pasar lokal di Lampung mengandung antosianin sebesar 64,55 mg dan 78,4 mg setara cyanidin-3- glikosida /100 g umbi segar. Varietas 'Ayamurasaki' mengandung antosianin 59 mg setara peonidin-3-caffeoylsophoroside-5- glukosida /100 g. Empat klon pembibitan Amerika dianalisis oleh Teowetal. (2007) dan total kandungan antosianin monomerik sampel ('NC 415', '12 - 5', '13 - 17', dan '13 - 18') berkisar antara 24,6 hingga 45,1 mg / 100 g berat segar dihitung sebagai cyanidin-3- glukosida. Steed and Truong (2008) menganalisis kandungan antosianin dari varietas 'StokesPurple' yang dibudidayakan di North Carolina. Tingkat kandungan monomer total dari kultivar pemuliaan baru ini bervariasi dari 57,5 mg/100 g hingga 174,7 mg/100 g berat segar. Kultivar pemuliaan baru 'StokesPurple' dan 'NC 415' mengandung antosianin antara 33,7 hingga 96,8 mg/100 g berat segar, atau sekitar 3-5 kali lipat lebih tinggi daripada di varietas lama 'Okinawa' (10,0 hingga 21,1 mg/100 g). Data kandungan antosianin dari berbagai klon atau jenis yang telah dipaparkan tersebut membuktikan bahwa terdapat korelasi yang positif antara intensitas warna daging dan kandungan antosianin, dan besarnya kandungan antosianin sangat bervariasi di antara ubi ungu.

Stres oksidatif dapat mengakibatkan timbulnya beberapa penyakit kronis seperti berbagai jenis kanker, penyakit kardiovaskular, radang sendi, diabetes, gangguan autoimun, neurodegeneratif dan penuaan. Meskipun tubuh telah dilengkapi dengan berbagai sistem pertahanan antioksidan internal, seperti enzim superoksidadismutase, katalase, dan glutathion peroksidase serta senyawa lain seperti asam lipoat, asam urat, asam askorbat, α - tokoferol, dan glutathion, akan tetapi keberadaan enzim-enzim dan senyawa tersebut sering kali tidak mencukupi kebutuhan, sehingga diperlukan antioksidan dari luar. Berbagai jenis tanaman aneka umbi dilaporkan mempunyai kemampuan sebagai sumber antioksidan. Sebagai contoh, kulit ubi jalar dilaporkan memiliki efek yang kuat untuk penyembuhan luka. Hal ini disebabkan oleh kemampuan dari zat-zat fitokimia dalam menangkal radikal bebas dan menghambat oksidasi lemak. Suzukietal. (1996) melaporkan bahwa luka bakar pada tikus yang diberi serat pangan dari ubi jalar mengalami penyembuhan yang lebih cepat dengan bekas luka yang lebih kecil dibandingkan dengan luka pada tikus yang diberi pakan kontrol. Ekstrak petroleum eter dari ubi jalar telah menunjukkan dapat memulihkan bekas luka lebih baik jika dibandingkan dengan kontrol. Penelitian lain menunjukkan bahwa kandungan hidroksiprolin ditemukan meningkat secara signifikan pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol yang terluka. Peningkatan kandungan hidroksiprolin menyebabkan peningkatan sintesis kolagen yang meningkatkan penyembuhan luka. Selain itu, kandungan malondialdehyde menurun pada kelompok uji dibandingkan dengan kelompok kontrol yang terluka. Hal ini mengindikasikan bahwa kulit ubi jalar mempunyai efek penghambatan terhadap oksidasi lemak.

Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, dan sebagian besar berhubungan dengan kebiasaan makanan dan gaya hidup yang tidak sehat. Kandungan fitokimia ubi jalar telah dilaporkan mempunyai efek antikanker pada beberapa jenis garis sel karsinoma dan model hewan percobaan. Huangetal. (2004) melaporkan bahwa ekstrak air ubi jalar memiliki aktivitas antiproliferatif yang lebih tinggi daripada ekstrak etanol. Fitokimia dalam ubi jalar dapat memberikan efek yang signifikan pada aktivitas antioksidan dan antikanker secara in vitro. Dua pigmen antosianin, yaitu, 3- (6,6'- caffeylferulylsophoroside) -5-glucoside dari sianidin (YGM-3) dan peonidin (YGM-6), yang diisolasi dari ubi jalar ungu secara efektif menghambat mutasi terbalik yang disebabkan oleh mutagenik pirolisis tryptophan (Trp-P-1, Trp-P-2) dan imidazoquinoline (IQ) pada sistemaktivasi mikrosomal hati tikus.

B. MEKANISME APOPTOSIS

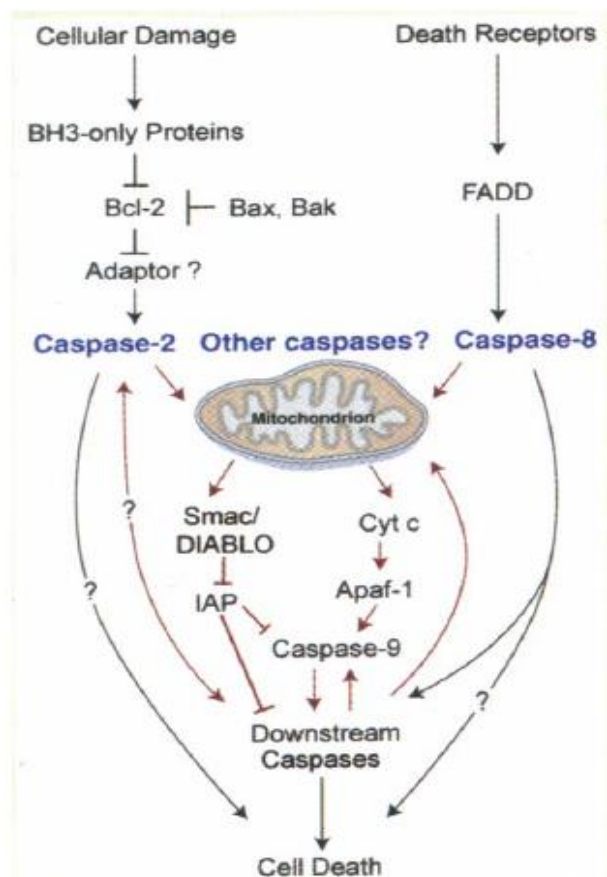
Seperti telah kita ketahui bahwa tubuh manusia tersusun oleh bermilyar-milyar sel. Setiap kehidupan berawal dari hanya satu sel yang kemudian membelah menjadi dua, kemudian empat, lalu delapan dan seterusnya. Selanjutnya beberapa sel tersebut berubah menjadi mata, sementara sel yang lain menjadi kulit, jantung, otak dan sebagainya. Setelah membentuk organ, sel berhenti membelah kecuali untuk mengganti sel yang rusak atau akibat luka. Dengan kata lain, sel sehat mengetahui kapan mereka harus membelah dan juga kapan mereka harus berhenti melipatganda. Jika sel gagal mengikuti proses ini maka akan terbentuk kanker. Dalam menjalankan hidupnya, sel melakukan suatu aktivitas yang disebut siklus replikasi sel yang dibagi menjadi 4 fase yakni Gap-1 (fase antara mitosis dan sintesis DNA, G1), Sintesis (S), Gap-2 (fase antara sintesis dan mitosis, G2) dan Mitosis (M). Replikasi DNA berlangsung pada fase S dan pemisahan mitotik sister chromatid berlangsung pada fase M. Fase S dan M adalah fase yang paling mudah dipengaruhi oleh berbagai faktor. Oleh karena suatu faktor, misalnya pajanan radiasi, sel biasanya melakukan "arrest" pada fase G1 atau G2. Hanya setelah perbaikan DNA selesai, pembelahan sel akan memasuki fase berikutnya. Bila sel mengalami kerusakan yang besar, mereka akan mengaktifkan apoptosis yakni kematian sel terprogram melalui digesti enzimatis oleh dirinya sendiri. Apoptosis merupakan suatu mekanisme yang efisien untuk mengeliminasi sel yang tidak diperlukan dan mungkin berbahaya sehingga dapat menyelamatkan organisme. Kajian ilmiah menunjukkan bahwa apoptosis adalah program bunuh diri intraseluler yang dilaksanakan dengan cara mengaktifkan caspase (suatu keluarga sistein protease). Dua jalur utama apoptosis adalah jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik meliputi pemberian kode yang memicu proses *mitochondria-dependent* pelepasan sitokrom c dan mengaktifkan caspase-9, dan jalur ekstrinsik meliputi pengaktifan reseptor kematian (*death receptor*, DR) seperti *Fas* (reseptor 1 *tumor necrotic factor*), DR4 dan DR5. Interaksi dengan ligan yang sesuai akan mengarah ke transduksi sinyal yang diawali dengan peliputan molekul yang berhubungan dengan DR seperti *Fas-associated death domain* (FADD) dan berikutnya mengaktifkan caspase-8. Caspase ini kemudian mengkatalis sederet proses proteolitik yang menghasilkan perubahan biokimia dan morfologi khas yang berhubungan dengan proses apoptosis. Proses apoptosis atau *programmed cell death* (PCD) yang meliputi sinyal amplifikasi mitokondrial dan melibatkan berbagai macam gen seperti Bax dan Bak (Nurhayati, 2006).

Kajian lain menyatakan bahwa apoptosis juga merupakan proses aktif dengan menginduksi gen seperti *Bax* dan ekspresi antigen *Fas* maupun represisi/penekanan simultan gen seperti *Bcl2*. Jika kerusakan selnya berat, sejumlah gen untuk apoptosis yang dikontrol oleh gen

p53 juga berperan dalam pengaturan siklus sel. Hasil penelitian menunjukkan pengaktifan jalur apoptosis oleh *p53* dapat dilakukan dengan mentransfer *p53* jenis ganas (*wildtype*) rekombinan pada sel kanker yang tidak memiliki *p53* (*null*) atau mengalami mutasi. Dengan demikian terdapat tiga mekanisme apoptosis yang berbeda yang mana sebuah sel melakukan program bunuh diri dengan cara apoptosis (Nurhayati, 2006).

Ketiga mekanisme apoptosis tersebut adalah :

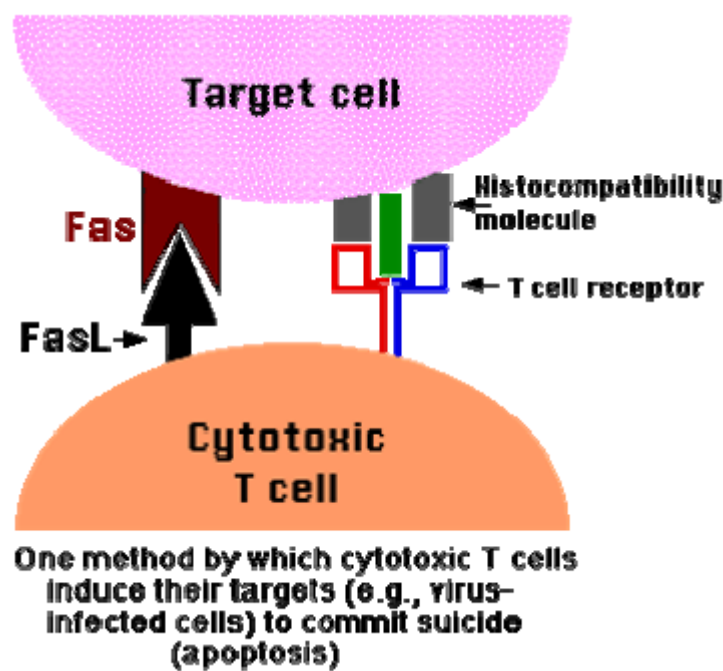
1. Dipicu oleh sinyal yang muncul dalam sel itu sendiri.
2. Dipicu oleh pengaktif kematian di luar sel yang terikat pada suatu reseptor pada permukaan sel seperti TNF- α , limfotoksin dan ligand Fas (FasL).
3. Dipicu oleh spesies oksigen reaktif yang membahayakan sel.



Gambar 4. Mekanisme apoptosis atau *programmed cell death* (PCD) yang diinduksi oleh sel T sitotoksik melalui sinyal mitokondrial dan melibatkan sejumlah gen (Nurhayati, 2006).

Beberapa virus yang berhubungan dengan kanker menggunakan suatu cara (trik) untuk menghindari apoptosis sel yang telah mereka transformasi. Beberapa *human papillomaviruses* (HPV) dapat menyebabkan kanker leher rahim, salah satunya memproduksi suatu protein (E6) yang mengikat dan menon-aktifkan promotor apoptosis seperti *p53*. *Epstein-Barr*

Virus (EBV) penyebab *mononucleosis* dan berhubung dengan limfoma dapat memproduksi suatu protein yang mirip dengan Bcl-2 dan atau menghasilkan protein lain yang menyebabkan sel memproduksi sendiri Bcl-2. Kedua aksi tersebut membuat sel lebih tahan terhadap apoptosis sehingga sel kanker tetap membelah. Satu permasalahan besar yang dihadapi pengobatan AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) adalah menurunnya jumlah sel T-CD4+ (secara normal sekitar 1000 per mikroliter darah). Sel TCD4+ bertanggung jawab langsung maupun tidak langsung sebagai sel pembantu (helper) untuk semua respon kekebalan tubuh. Jika jumlahnya dibawah 200 per μ l, sel pasien tidak dapat memberikan respon kekebalan dan memulai serangkaian infeksi yang membahayakan. Ini disebabkan karena terjadinya invasi sel T-CD+ oleh HIV (*human immunodeficiency virus*). Kurang dari 1 dalam 100.000 sel T-CD4+ dalam darah pasien AIDS terinfeksi virus HIV (Nurhayati, 2006). Dengan demikian diketahui bahwa penyebab hilangnya sel normal (sel T-CD4+ tak terinfeksi) adalah apoptosis yang dipicu oleh sel T-sitotoksik.



Gambar 5. Satu metode dimana sel T sitotoksik menginduksi program kematian sel (apoptosis) pada sel yang terinfeksi suatu virus yang melibatkan ligand protein Fas (Nurhayati, 2006).

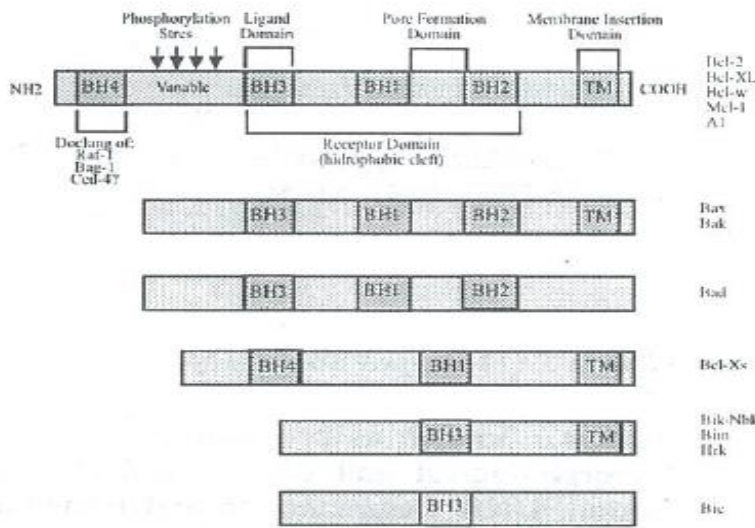
C. HUBUNGAN BCL-2 DAN BAX DALAM PROSES APOPTOSIS

Apoptosis adalah kematian sel terprogram atau program bunuh diri yang memerlukan mRNA dan sintesis protein tertentu. Apoptosis merupakan suatu proses normal mempunyai dua fungsi yaitu: perbaikan jaringan dan pelepasan sel yang rusak, yang dapat membahayakan tubuh. Apoptosis diperlukan oleh sel untuk menjaga homeostasis sebagai akibat serangan berbagai penyakit serta mencegah proliferasi yang tak terkontrol. Salah satu karakter dari sel kanker adalah mampu menghindari mekanisme apoptosis. Resistensi terhadap apoptosis umumnya dihubungkan dengan tumorigenesis. Namun, sel tumor masih dapat diinduksi melalui mekanisme nonapoptotik seperti nekrosis dan *mitoticcatastrophe*. Hampir seluruh penelitian tentang terapi kanker difokuskan pada apoptosis karena merupakan proses gen-terkontrol sehingga lebih mudah dilakukan manipulasi genetik untuk tujuan terapi. Salah satu karakter dari sel kanker adalah mampu menghindari mekanisme apoptosis. Resistensi terhadap apoptosis umumnyadibubungkan dengan tumorigenesis. Namun, sel tumor masih dapat diinduksimelalui mekanisme nonapoptotik seperti nekrosis dan *mitoticcatastrophe*. Hampir seluruh penelitian tentang terapi kanker difokuskan pada apoptosis karena merupakan proses gen-terkontrol sehingga lebih mudah dilakukan manipulasi genetik untuk tujuan terapi (Arianingrum, 2016).

Proses utama apoptosis dikontrol oleh protein kelompok Bcl-2. Perubahan konformasi membran mitokondria tergantung pada rasio antara protein proapoptosis (Bax, Bad, Bak, Bid, dan Bcl-Xs) dengan protein anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl- XL, Bag-1, Bcl-W). Pada penelitian Pengaruh p-hidroksi m-metoksikalkon (phmmk) Terhadap ekspresi protein Bcl-2 dan Bax Pada sel kanker payudara mcf-7 didapatkan kesimpulan bahwa mekanisme pemacuan apoptosis oleh *pHmMK* dengan menurunkan ekspresi Bcl-2 dan meningkatkan ekspresi Bax (Arianingrum, 2016).

Bcl-2 adalah protoonkogen yang terletak di kromosom 18, gen tersebut mengalami translokasi t (14;18) dan ditemukan sebagai lokus translokasi di B-cellymphoma. Dengan ditemukannya Bcl-2 ini, maka keseluruhan gen-gen lain di dalam keluarga Bcl-2 dapat diungkap. Keluarga Bcl-2 terbagi menjadi kelompok anti-apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-XL dan kelompok pro apoptosis seperti Bax, Bak, Bid dan Bad. Masing-masing anggota mempunyai perbedaan di struktur jaringan dan pola aktivitas yang dependen. Karakteristik dari keluarga Bcl-2 antara lain memiliki domain Bcl-2 Homolog (BH 1-4) dimana pada domain ini dapat dibentuk homodimerisasi atau heterodimensasi protein-protein yang akan menentukan anti atau pro apoptosis; lokasi seluler Bcl-2 dan Bcl-XL di bagian luar membran mitokondria, membran inti dan membran retikulum endoplasmik; regulasi post translasi dimana fosforilasi di variabel domain dapat mengubah aktivitas beberapa anggota dari keluarga Bcl-2; serta pembentukan pori-pori di membran yang dimaksudkan untuk pengaturan transisi permeabilitas anggota keluarga Bcl-2 pada

proses apoptosis (Nurtami, 2001).

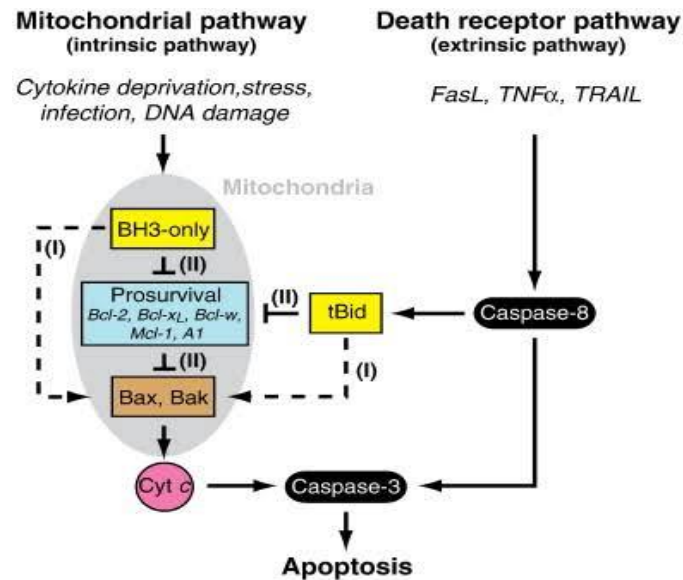


Gambar 6. Domain Bcl-2 homolog (BH) 1-4 yang menjadikarakteristik masing-masing anggota dalam keluarga Bcl-2

Rasio dari Bcl-2 anti apoptosis terhadap Bcl-2 pro apoptosis menentukan berlangsung tidaknya suatu proses apoptosis. Sel dengan jumlah protein pro apoptosis lebih banyak akan sensitif terhadap apoptosis. Di dalam mekanisme kerjanya anggota keluarga Bcl-2 berdimerisasi kerjanya anggota keluarga Bcl-2 berdimerisasi untuk menentukan jalannya apoptosis. Bcl-XL homodimer akan menekan apoptosis atau *activecelldeath*(ACD) dan heterodimerisasi Bcl-XL akan menghambat apoptosis. Bax homodimer akan mengaktifkan apoptosis dan heterodimerisasi Bcl-XL akan menghambat apoptosis. Kombinasi dari keduanya akan menginduksi terjadinya apoptosis. Regulasi post-translasi mengubah aktivitas beberapa anggota Bcl-2. Misalnya fosforilasi dan defosforilasi Bad melalui jalur Raf-1 di mitokondria akan menyebabkan terjadinya ikatan dengan protein 14-3-3 yang berakibat inaktivasi Bad. Inaktivasi Bad mengakibatkan apoptosis tidak terjadi karena Bcl-2/Bcl-XL mengalami dimerisasi. Bcl-XL dan Bax mampu untuk membentuk jalur ion selektif di membran mitokondria sehingga bisa mengatur perubahan potensial di membran selama apoptosis. Overekspresi dari Bcl-2 mencegah berlangsungnya transisi permeabilitas di membran dan mencegah terjadinya apoptosis dengan cara mencegah pembentukan pori-pori di membran oleh Bax dan mencegah pelepasan sitokrom c dan AIF (*apoptosis inducing factor*) dari mitokondria selama apoptosis (Nurtami, 2001).

Bax yang merupakan anggota proapoptosis famili Bcl-2, disilain, *up-regulation ekspresi Bax dan downregulation Bcl-2* dapat ditunjukkan selama proses apoptosis. Secara teori, proses apoptosis tidak hanya melibatkan aktivasi transkripsional Bax pada apoptosis, tetapi juga dalam perubahan dari Bcl-xL (anggota proapoptosis family Bcl-2)/rasio Bax, sehingga

menunjukkan bahwa hubungan silang antara protein pro- dan antiapoptosis merupakan salah satu faktor penting yang menentukan nasib suatu sel. Protein Bcl-2 berperan dalam menghambat apoptosis, tingginya ekspresi Bcl-2 berhubungan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik. Sedangkan protein Bax, suatu homolog dari Bcl-2, menyebabkan apoptosis. Ekspresi berlebih Bcl-2 diketahui menghambat aktivitas pro-apoptosis dari Bax (Theopilus, 2012).



Gambar 7. Proses apoptosis (Westphal et al, 2014)

Gen p53 merupakan komponen genom yang berkaitan dengan perkembangan kanker manusia. Nama gen p53 sesuai dengan produk yang dikodenya, yaitu polipeptida yang memiliki molekul 53.000 dalton. p53 merupakan suatu DNA-binding protein yang berperan pada regulasi ekspresi gen yang terlibat dalam penghentian siklus sel dan apoptosis. Jika p53 mengenali sesuatu pada sel telah menyimpang maka ia memberitahu sel untuk menunda siklusnya agar sel dapat memperbaiki kerusakan yang ada atau memberitahu sel untuk apoptosis sehingga pertumbuhan sel yang tidak beraturan seperti kanker dapat dihindari. p53 adalah salah satu faktor yang dapat menginduksi terjadinya apoptosis. Protein p53 menginduksi apoptosis dengan mengaktifkan ekspresi gen Bax untuk memulai apoptosis. Bax menginduksi apoptosis pada sel-sel mamalia dengan mengaktifasi ICE protease (*IL-1 β converting enzyme*) yang memperantarai pembelahan beberapa protein termasuk matriknuklear dan *nuclearevelope*, yang akhirnya menuju ke fragmentasi DNA. Respon apoptosis sendiri dapat diblok oleh berbagai faktor seperti bcl-2 pro survival (Herlia, 2002).

Hilangnya fungsi p53 melalui mekanisme mutasi ataupun non mutasi akan mengganggu stabilitas genom dan hilangnya faktor utama yang menghambat tumbuhnya tumor. Suatu tumor yang mengandung p53 yang mutasi ini cenderung lebih agresif dan lebih mudah bermetastase

dibandingkan p53 normal. Jadi, hilangnya fungsi p53 menyebabkan sel-sel dengan kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki atau dimusnahkan namun berlanjut ke replikasi DNA yang rusak. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya mutasi acak, *chromosomalrearrangements*, dan *aneuploidy* yang memicu pertumbuhan sel-sel kanker menuju status ganas termasuk sel-sel kanker pada rongga mulut (Herlia,2002).

D. MEKANISME ANTIOKSIDAN DALAM MENCEGAH KERUSAKAN MELALUI APOPTOSIS

Untuk mencegah kerusakan sel akibat kelebihan radikal bebas/stress oksidatif, diperlukan antioksidan. Antioksidan dibedakan menjadi dua kelompok yaitu antioksidan enzimatis dan non enzimatis. Antioksidan enzimatis disebut juga antioksidan pencegah yang terdiri dari *superoxide dismutase*, *catalase* dan *glutathione peroxidase*. Antioksidan non enzimatis disebut juga antioksidan pemecah rantai. Antioksidan pemecah rantai terdiri atas vitamin C, vitamin E dan beta karoten, 4–6 dan antosianin yang merupakan zat warna alami di tumbuh-tumbuhan (Yasaet *al.*, 2011).

Antosianin merupakan salah satu antioksidan yang mampu mencegah berbagai jenis kerusakan akibat stress oksidatif sehingga dapat melindungi sel dari radikal bebas. Tumbuh-tumbuhan yang ada di Bali telah banyak diteliti dan ternyata umbi ubi jalar ungu mengandung antioksidan cukup tinggi hampir sama dengan buah bilberi (*bilberry*). Kandungan antosianin dari umbi ubi jalar ungu adalah berkisar antara 110 mg/100 gram sampai 210 mg/100 gram (Samber, 2011). Ubi jalar ungu tersebut telah diteliti dan telah dikembangkan dalam berbagai bentuk suplemen yang siap pakai. Penelitian tentang umbi ubi jalar ungu di mencit telah membuktikan pengaruh antioksidan yang cukup baik. (Yasaet *al.*, 2011).

Keberadaan senyawa antosianin sebagai sumber antioksidan alami di dalam ubi jalar ungu cukup menarik untuk dikaji mengingat banyaknya manfaat dari kandungan antosianin. Bahan pangan yang kini mulai banyak diminati konsumen bukan saja yang mempunyai penampilan dan cita rasa yang menarik, tetapi juga harus memiliki fungsi fisiologis tertentu bagi tubuh. Keberadaan senyawa antosianin pada ubi jalar ungu menjadikan jenis bahan pangan ini sangat menarik untuk diolah menjadi makanan yang mempunyai nilai fungsional. (Husna *et al.*, 2013).

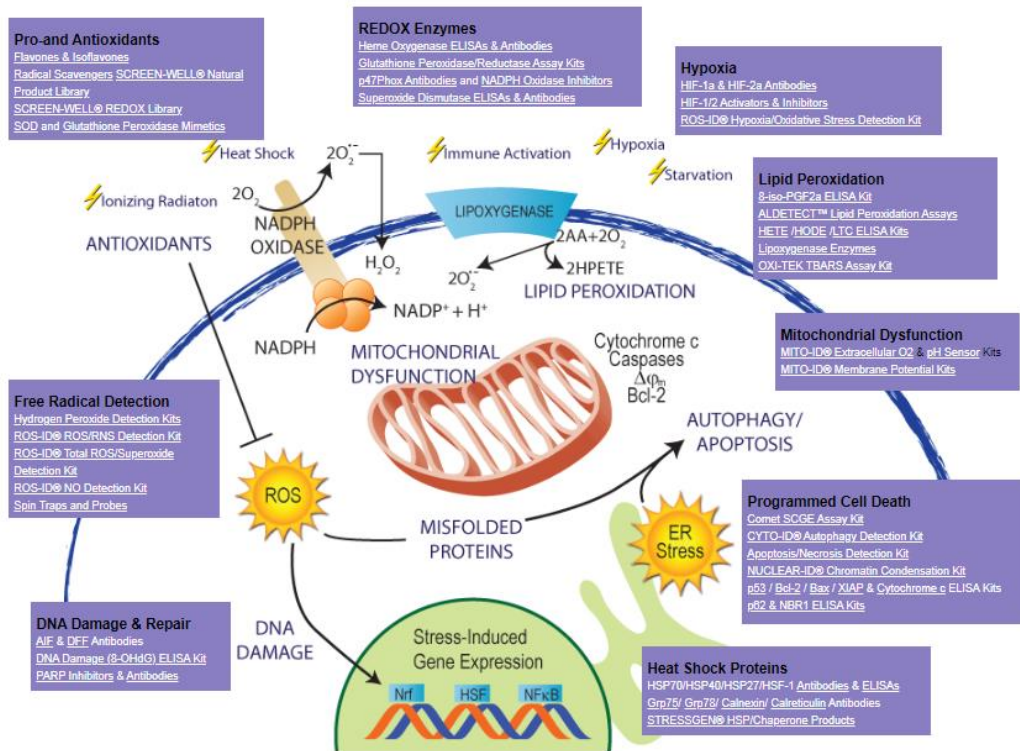
Antioksidan dalam bahan makanan dapat berasal dari kelompok yang terdiri atas satu atau lebih komponen pangan, substansi yang dibentuk dari reaksi selama pengolahan atau dari bahan tambahan pangan yang khusus diisolasi dari sumber-sumber alami dan ditambahkan ke dalam bahan makanan. Adanya antioksidan alami maupun sintetis dapat menghambat oksidasi lipid, mencegah kerusakan, perubahan dan degradasi komponen organik dalam bahan makanan sehingga dapat memperpanjang umur simpan. Fungsi utama antioksidan digunakan sebagai upaya untuk memperkecil terjadinya proses oksidasi dari lemak dan minyak, memperkecil terjadinya proses kerusakan dalam makanan, memperpanjang masa pemakaian dalam industri makanan, meningkatkan stabilitas lemak yang terkandung dalam makanan serta mencegah hilangnya kualitas sensori dan nutrisi (Kuncahyo dan Sunardi, 2007).

Terdapat tiga macam mekanisme kerja antioksidan pada radikal bebas, yaitu: a.

Antioksidan primer yang mampu mengurangi pembentukan radikal bebas baru dengan cara memutus reaksi berantai dan mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Contohnya adalah glutatation peroksidase dan katalase yang dapat mengubah radikal superoksida menjadi molekul air.

b. Antioksidan sekunder berperan mengikat radikal bebas dan mencegah amplifikasi senyawa radikal. Beberapa contohnya adalah vitamin A (betakaroten), vitamin C, vitamin E dan senyawa fitokimia. c. Antioksidan tersier berperan dalam mekanisme biomolekuler seperti memperbaiki kerusakan sel dan jaringan yang disebabkan radikal bebas (Kartikawati, 1999).

Dari Penelitian Ekstrak Teripang Emas Laut yang mengandung antioksidan (Glutation) terhadap apoptosis Sel Skuamosa Kanker Mulut pada tikus didapatkan semakin besar dosis ekstrak teripang emas laut berbasis nanoteknologi maka semakin besar apoptosis sel kanker mulut pada tikus putih (Cahyati,2018).



Gambar 8. Peranantioksidanterhadapkerusakansel (enzolifesciences.com)

Antioksidan berperan untuk menangkap radikal bebas agar kanker tidak dapat berkembang, baik pada tahap inisiasi, promosi maupun progresi. Fitokimia mengandung antioksidan yang berfungsi sebagai kemopreventif maupun kuratif dimana sebagai antikanker, dapat membantu agen kemoterapi dalam membentuk efek pro-oksidan, sehingga kematian sel kanker semakin meningkat dan proliferasi sel kanker dapat dihambat. Flavonoid merupakan salah satu antioksidan yang berperan pada penghambatan sel kanker dengan cara berikatan pada

deathreceptor (TNF-R) dan FasAssociatedDeath Domain (FADD) yang membentuk kompleks *DeathInducingSignalingComplex (DISC)*. Kompleks ini akan mengaktifkan caspase 8 yang menstimulasi protein Bid yang akan merangsang Bax ke dalam membran mitokondrial dan mengeluarkan molekul proapoptotik yaitu Sitokrom C. Sitokrom C mengikat ApoptosisActivatingFactor 1 (APAF-1) sehingga membentuk apoptosom. Apoptosom tersebut kemudian mengaktifasi terjadinya proses apoptosis (Widyanto, 2020).

Flavonoid dapat merangsang apoptosis melalui penurunan regulasi anti apoptosis (Bcl2 dan Bcl-xl) sehingga dapat memicu apoptosis pada sel kanker (Zhang, 2019; Sarmoko dan Larasati, 2012). Flavonoid juga dapat menghambat enzim yang dapat mengaktifasi karsinogenik, dengan cara menghambat ekspresi gen CYP1A1 (enzim sitokrom 450) yang berfungsi untuk membantu metabolisme toksin, sehingga kerusakan DNA dapat diminimalisir dan mengembalikan keseimbangan seluler dan genetik. Pada penelitian aktivitas antioksidan ekstrak metanol buah nanas menggunakan metode DPPH menunjukkan hasil yang sangat lemah dan sitotoksitas ekstrak metanol buah nanas pada sel kanker payudara T-47D termasuk dalam kategori sitotoksitas moderat dengan demikian memiliki potensi sebagai agen kemopreventif (Widyanto, 2020).

Kurkumin yang terkandung dalam ekstrak kunyit terbukti memiliki kemampuan untuk menginduksi penahanan siklus sel (*cellcyclearrest*) dan menginduksi apoptosis. Mekanisme kurkumin menginduksi apoptosis sangat bervariasi, dan diduga menginhibisi beberapa *cell-signalingpathway* (Kurniawan, 2016).

Menurut Wilken (2011), efek antikanker curcumin melalui mekanisme sebagai berikut yaitu pertama curcumin mensupresi aktivasi NF-kB melalui inihibisi aktivitas IkKB sehingga mengakibatkan supresi gen yang berperan dalam tumorigenesis seperti TNF, COX-2, cyclin D1, c-myc, MMP-9 dan interleukin. Kedua Curcumin berperan dalam pengontrolan siklus sel dan stimulasi apoptosis melalui regulasi p16 dan p53, dan ketiga curcumin merupakan modulator *autophagy* dan mempunyai efek inhibisi terhadap angiogenesis tumor dan inhibisi metastasis melalui supresi berbagai *growthfactor* termasuk VEGF, COX-2, MMPs and ICAMs. Studi yang dilakukan oleh Wang Y, tahun 1995 membuktikan bahwa kurkumin mampu menginduksi apoptosis sel tumor pada fase G2 melalui regulasi ekspresi p53 dan menginisiasi jalur apoptosis mitokondria melalui peningkatan ekspresi Bax dan pelepasan sitokrom C7. Curcumin juga memiliki efek stimulasi jalur apoptosis ekstrinsik, yang dipicu dengan ikatan *death* (Kurniawan, 2016).

Pada penelitian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu pada sel kanker payudara didapatkan efek sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D, dimana ekstrak etanol umbi ubi

jalar ungu juga dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D secara *in vitro* (Jawi, 2010).

Pada penelitian didapatkan bahwa ekstrak umbi ubi jalar ungu dapat menurunkan kadar *malondialdehid* di hati mencit akibat pemberian alkohol menahun. Ekstrak umbi ubi jalar ungu dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT akibat pemberian alkohol menahun di mencit (Jawi, 2011).

Ekstrak air umbi ubi jalar ungu dapat menurunkan MDA pada hati dan ginjal tikus putih DM. Ekstrak air umbi ubi jalar ungu dapat meningkatkan ekspresi mRNA, SOD2 pada jaringan ginjal, aorta dan jantung tikus putih DM, namun pada jaringan hati menurun. Ekstrak air umbi ubi jalar ungu dapat meningkatkan ekspresi gen catalase (CAT) pada ginjal, aorta dan jantung tikus putih DM, namun pada jaringan hati menurun (Jawi, 2014).

Ekstrak air umbi ubi jalar ungu dapat meningkatkan SOD dan menurunkan MDA pada darah tikus putih DM. Ekstrak air umbi ubi jalar ungu memiliki efek nefroprotektif dengan meningkatkan SOD dan menurunkan MDA jaringan ginjal tikus putih DM, serta meningkatkan serum kreatinin dan menurunkan kadar BUN dalam darah (Jawi, 2014).

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak air umbi ubi jalar ungu dapat memperbaiki profil lipid darah pada kelinci yang diberikan makanan tinggi kolesterol, di samping menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar total antioksidan. Pemberian ekstrak air umbi ubi jalar ungu aman terhadap hati dan bahkan dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada kelinci yang diberikan makanan tinggi kolesterol (Jawi, 2011).

Ekstrak air umbi ubi jalar ungu dapat menurunkan stres oksidatif melalui mekanisme penurunan ekspresi MDA pada jaringan ginjal dan hati tikus wistar diabetes ($p > 0,05$), meningkatkan ekspresi SOD mRNA pada jaringan ginjal, aorta dan jantung serta meningkatkan ekspresi gen. Katalase di ginjal, aorta dan jantung tikus wistar diabetes. Selain itu juga menurunkan ekspresi mRNA, MDA maupun katalase di organ hati. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui Nrf2 sebagai molekul dasar SOD2 dan ekspresi mRNA katalase (Jawi 2017).

Hasil penelitian ekstrak yang mengandung antosianin dari berbagai sumber dapat menurunkan tekanan darah dengan mempertahankan fungsi endotel melalui peningkatan ekspresi eNOS dan bioavailabilitas NO subsequent. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol lebih unggul dari ekstrak air dan sirup dalam hal menurunkan tekanan darah pada tikus tersebut. Ekstrak etanol ubi jalar ungu meningkatkan ekspresi aortic endothelium eNOS secara signifikan, yang berkontribusi pada efek antihipertensi yang diamati pada tikus (Jawi, 2012).

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak ubi jalar ungu dapat menurunkan

tekanan darah pada penderita hipertensi lansia dengan meningkatkan kadar SOD sebagai antioksidan endogen, sehingga menurunkan kadar MDA dalam darah (Jawi, 2012).

Dari penelitiandidapatbahwa ekstrakair umbi ubi jalar ungu dapat meningkatkan kadar antosianin dalam darah tikus sehat dan tikus diabetes, dengan profil farmakokinetik yang baik. Terdapat perbedaan profil farmakokinetik ekstrak air umbi ubi jalar ungu pada tikus sehat dan tikus diabetes, dimana pemberian dengan dosis yang sama dapat mencapai kadar antosianin dalam darah tikus sehat yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus diabetes(Jawi, 2014).

Penelitianekstrak air umbiubi jalar ungu dapat menurunkan tekanan darah dan mencegah stres oksidatif dengan menurunkan MDA dan meningkatkan kadar SOD dalam darah penderita hipertensi. Efektivitas pengobatan ini sebanding dengan kaptopril. Efek kaptopril kombinasi ekstrak umbi ubi jalar ungu terhadap tekanan darah dan kadar MDA danSOD pada penderita hipertensi sama dengan obat tunggal (Jawi, 2015).

Pada suatu penelitianekstrak etanol umbi ubi jalar unguidapatkanhasil: (1) pemberian ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dapat mencegah peningkatan kadar gula darah pada tikus dengan asupan glukosa oral yang tinggi. (2) ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dapat menurunkan MDA darah dan meningkatkan dosis sedang (2cc/tikus/hari). (3)dosis efektif ekstraketanol umbi ubi jalar ungu untuk mencegah kadar glukosa darah dosis sedang (2cc/tikus/hari). (4) dosis efektif ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu untuk mencegah peningkatan MDA darah dan penurunan kadar antioksidan total darah dosis sedang (2cc/tikus/hari) (Jawi, 2013).

Ekstrak kering umbi ubi jalar ungu dapat menurunkan tekanan darah dan menurunkan stres oksidatif pada model tikus hipertensi, miripdengan ekstrak cair. Ekstrak kering umbi ubi jalar ungu yang dikemas dalam kapsul, memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan ekstrak cair (Jawi, 2016).

Dari hasil penelitian didapatkanbahwa ekstrak air umbi ubi jalar ungu memiliki kemampuan untuk mencegah stres oksidatif dalam darah dan menurunkan interleukin-1 dengan cara mendeteksi kolesterol total pada kelinci yang diberi pakan tinggi kolesterol (Jawi, 2015).

Pada penelitian eksperimental didapatkanbahwa pemberian ekstrak ubi jalar ungu bersifat sebagai antioksidan, melindungi dan mengurangi jumlah nekrosis pada sel hati mencit yang timbul oleh radikal bebas akibat aktivitas fisik maksimal(Jawi, 2018).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol terdapat peningkatan kadarglukosa darah dan MDA yang signifikan ($p < 0,05$) dan penurunan kadar antioksidan total yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak air ubi jalar ungu dapat digunakan untuk meningkatkan kadar antioksidan dan menurunkan stres oksidatif pada tikus dengan diabetes melitus yang diinduksi STZ (Jawi, 2012).

Dari beberapa penelitian di atas menunjukkan efek antioksidan dalam menurunkan stress oksidatif, antisitotoksik, antiproliferatif sehingga dapat mencegah berbagai kerusakan sel.

E. SIMPULAN

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa umbi ubi jalar ungu sebagai antioksidan yang dapat menangkap elektron bebas dari radikal bebas, tanpa menyebabkan instabilitas pada molekul itu sendiri sehingga dapat meminimalisir kerusakan DNA. Dapat diasumsikan bahwa onkogenesis pada fase sangat awal dapat dicegah dengan pemberian antioksidan. Flavonoid yang terkandung juga dalam umbi ubi jalar ungu yang merupakan salah satu bentuk dari antioksidan dapat merangsang apoptosis melalui penurunan regulasi anti apoptosis (Bcl2 dan Bcl-x1) sehingga dapat memicu apoptosis pada sel kanker. Flavonoid juga dapat menghambat enzim yang dapat mengaktifasi karsinogenik, dengan cara menghambat ekspresi gen CYP1A1 (enzim sitokrom p450) yang berfungsi untuk membantu metabolisme toksin sehingga kerusakan DNA dapat dicegah dan mengembalikan keseimbangan seluler dan genetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arianingrum R, Sunarminingsih R, Meiyanto E, Mubarika S. Pengaruh p-hidroksi m-metoksikalkon (phmmk) Terhadap ekspresi protein Bcl-2 dan Bax Pada sel kanker payudara mcf-7. *Jurnal Penelitian Saintek* 2016;21(1) : 10-20
2. Balitkabi. 2001. Deskripsi Varietas Unggul Ubi Jalar. Balai Tanaman Kacang-Kacangan dan Umbi- Umbian. Malang. Balitkabi. 2011. Deskripsi Varietas Unggul Kacang-Kacangan dan Umbi- Umbian. Balai Tanaman Kacang-Kacangan dan Umbi-Umbian. Malang. 179 hlm.
3. Cahyati M, Anindhita P, Kusuma N, adam SA. Pemanfaatan Antioksidan (Glutathione) Teripang Emas Laut (Golden Stichopus variegatus) Berbasis Nanoteknologi Dalam Apoptosis Sel Skuamosa Kanker Mulut. *E-Prodenta Journal of dentistry*. 2018.2(2): 149-154
4. Dewi NWER, Jawi IM, Nugraha GI, Hilmanto D. 2018. Pengaruh Konsumsi Ubi Jalar Ungu terhadap Gambaran Histologis Hepar Mencit Setelah Pemberian Beban Aktivitas Fisik Maksimal. *J Indon Med Assoc*, Volum 68(2).
5. Fennema, O.R. 1996. *Food Chemistry*, Third Edition. New York: Marcel Dekker
6. Goda, Y., T. Shimizu., Y. Kato, M. Nakamura., T. Maitani., T. Yamada., N. Terahara., and M. Yamaguchi. 1997. Two acylated anthocyanins from purple sweet potato. *Phytochemistry*. 44: 183-186.
7. Herlia NI dan Auerkari EI. Peran p53 sebagai jalur kritis pada mekanisme kontrol siklus sel sebagai pencegah terjadinya kanker mulut. 2002; 9(2):30-34
8. Huang, D.C., C.D. Lin., H.J. Chen., and Y.H. Lin. 2004. Antioxidant and antiproliferative activities of sweet potato (*Ipomoea batatas* [L.] Lam "Tainong 57") constituents. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*. 45(3):179-186.
9. Husna, N.E., Novita, M., Rohaya, S. 2013. Kandungan Antosianin Dan Aktivitas Antioksidan Ubi Jalar Ungu Segar Dan Produk Olahannya. *AGRITECH* 33(3): 296-303.
10. Jawi IM, Artini IGA, Mahendra AN, Suprpta DN. 2014. Purple Sweet Potato Aqueous Extract Lowers Blood Pressure and Prevents Oxidative Stress in Hypertensive Elderly Patients at Nyuhkuning Village, Mas, Ubud, Bali. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare* Vol.4 (21).
11. Jawi IM, Budiasa K. 2011. Ekstrak Air Umbi Ubi jalar Ungu Menurunkan Total Kolesterol serta Meningkatkan Total Antioksidan Darah Kelinci. *Jurnal Veteriner* Vol. 12 (2): 120-125.
12. Jawi IM, Indrayani W, Yasa WPS. 2015. Aqueous extract of balinese purple sweet potato (*ipomoea batatas* l.) Prevents oxidative stress and decreases blood interleukin-1 In hypercholesterolemia rabbits. *Bali Medical Journal (Bali Med. J.)*, Volume 4 (1): 37-40.

13. Jawi IM, Sumardika IW, Linawati NM. 2014. Pencegahan Gangguan Fungsi Ginjal Karena Stres Oksidatif pada Tikus Diabetes dengan Ubi Jalar Ungu. *Jurnal Veteriner* Vol. 15 (2) : 274-280.
14. Jawi IM, Yasa IWPS, Mahendra AN. 2016. Antihypertensive and antioxidant potential of purple sweet potato tuber dry extract in Hypertensive rats. *Bali Medical Journal (Bali Med J)*, Volume 5(2): 252-255.
15. Jawi IM, Yasa IWPS, Subawa AAN, Suprpta DN. 2015. Comparison of Potential Antihypertensive and Antioxidant Between Aqueous Extract of Purple Sweet Potato Tuber and Captopril in Hypertensive Patients. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare* Vol. 5 (14).
16. Jawi IM, Yasa IWPS, Suprpta DN, Mahendra AN. 2012. Antihypertensive effect and eNOS expressions in nacl induced hypertensive rat treated with purple sweet potato. *Universal Journal of Medicine and Dentistry (ISSN:2277-0992)* Vol. 1(9) pp. 102-107.
17. Jawi IM, Yasa IWPS, Suprpta DN, Mahendra AN. 2012. Hypoglycemic and Antioxidant Activities of Balinese Purple Sweet Potato (*Ipomoea Batatas* L) In Induced-Diabetic Rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 1 (2-3). pp.1-6.
18. Joseph, G. 2002. Manfaat Serat Makanan Bagi Kesehatan Kita.
19. Kartikawati. 1999. "Studi Efek Protektif Vitamin C dan E Terhadap Respon Imun dan Enzim Antioksidan dan Mencit yang Dipapar Paraquat" (*tesis*). Bogor: Institut Pertanian Bogor.
20. Kuncahyo, I., Sunardi. 2007. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi*, L.) Terhadap 1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl (DPPH). *Seminar Nasional Teknologi*. Yogyakarta 24 November 2007.
21. Kurniawan C, Siagian JW, Hutomo S. 2016. Sitotoksitas ekstrak etanol *Curcuma longa* pada sel Hela, studi in vitro. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. 1(3):165-172.
22. Lukman, A.H. 1992 Pengaruh Perajangan dan lama Pengukusan Biji Saga Pohon (*Adenanthera pavonina* L.) Terhadap Rendemen dan Mutu Minyak Yang Dihasilkan Pada Proses Ekstraksi. Fakultas Teknologi Pertanian, IPB. Bogor.
23. Nurdjanah S, Yuliana N. 2019. Ubi jalar Teknologi produksi dan karakteristik tepung ubi jalar ungu termodifikasi. AURA CV. Anugrah Utama Raharja. p.15-50
24. Nurhayati S, Lusiyanti Y. 2006. Apoptosis dan respon biologik sel sebagai faktor prognosa radioterapi kanker. *Buletin Alara*, 7(3) : 57 – 66.

25. Nurtami EA. Apoptosis: Peran Bcl-2 family dan Caspase Family. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia* 2001; 8(3): 51-56
26. Otake, K., N. Terahara., N. Saito., K. Toki., and T. Honda. 1992. Chemical structures of two anthocyanins from purple sweet potato, *Ipomoea batatas*. *Phytochemistry*. 31: 2127-2130.
27. Origins and Consequences of Oxidative Stress. [cited November 02 2020] Available from <https://www.enzolifesciences.com/platforms/cellular-analysis/oxidative-stress/#Live-Cell-Multiplex-Analysis-Kits>.
28. Samber, L.N., Semangun, H., Prasetyo, B. 2010. Ubi Jalar Ungu Papua Sebagai Sumber Antioksidan. Seminar Nasional X Pendidikan Biologi FKIP UNS.
29. Sarwono, B. 2005. Ubi Jalar, Cara Budi Daya yang Tepat, Efisien dan Ekonomis. Seri Agribisnis. Penebar Swadaya. Depok.
30. Satriyasa BK, Jawi IM. 2017. Water Extract of Purple Sweet Potato Increase Superoxide Dismutase, Catalase Genes and Decrease Mda Level in Multiple Organs of Diabetic Wistar Rats. *Journal of Global Pharma Technology* 05(9):37-43
31. Steed, L.E., and V.D. Truong. 2008. Anthocyanin content, antioxidant activity, and selected physical properties of flowable purple-fleshed sweet potato purees. *Journal of Food Science*. 73: S215-S221.
32. Sukardi, Hindua, M.P & Nurhidayat. 2012 *Optimasi Kandungan Oligosakarida pada Pembuatan Tepung Ubi Jalar Dengan Cara Fermentasi*. Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Brawijaya. Malang.
33. Suzuki, T., H. Tada., E. Sato., and Y. Sagae. 1996. Application of sweet potato fiber to skin wound in rat, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 19(7):977-983.
34. Terahara, N., T. Shimizu., Y. Kato., M. Nakamura., T. Maitani., M. Yamaguchi., and Y. Goda. 1999. Six diacylated anthocyanins from the storage root of purple sweet potato, *Ipomoea batatas*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 63: 1420- 1424.
35. Theopilus W, Tjahjono, Kaihena M, Wael S. Induksi Polifenol Mahkota Dewa dan Apoptosis Sel Kanker Paru Mencit Strain Balb/C: Analisis pada *Up-Regulation Bax dan Down-Regulation Bcl-2*. *Media Medika Indonesiana* 2012;46(1) : 33-43
36. Westphal, D., Kluck, R.M., Dewson, G. 2014. Building Blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. *Cell Death and Differentiation* (21):196-205.
37. Widyanto, dkk .Aktivitas Antioksidan dan Sitotoksitas In Vitro Ekstrak Metanol. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* Vol.8 No.2: 95-103, April 2020

38. Yasa IWPS, Jawi IM, Mahendra AN. Ethanol Extract of Purple Sweet Potato Tubers (*Ipomoea batatas* L) Decreases Blood Glucose and Increases Total Antioxidant Level in Rats with High Glucose Intake. *Journal of US-China Medical Science* Volume 10(1-2) (Serial No. 90), pp. 52-56.
39. Yasa IWPS, Jawi IM, Ngurah IB, Subawa AAN. 2011. Umbi Ubi Jalar Ungu Bali (*Ipomoea Batatas*) Di Transaminase Serum, Malondialdehid Hepar Dan Alkohol Kronis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, Vol. 17(3) : 151-154
40. Yasa, IWPS, Jawi, I.M, Ngurah, I.B., Subawa, A.A.N. 2011. Umbi Ubi jalar Ungu Bali (*Ipomoea batatas* L) di Transaminase Serum, Malondialdehid Hepar dan Alkohol Kronis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 3(17): 151-154.
41. Yasa IWPS, and Jawi, I. M. 2014. Blood anthocyanin levels of healthy and Diabetic rats after feed with a single dose of Purple sweet potato tubers aqueous extract. *Bali Medical Journal (Bali Med. J)* Volume 3(1) : 41-44.