

# UBI JALAR UNGU SEBAGAI STIMULATOR KEMAMPUAN ANGIOGENESIS PADA TIKUS MODEL DIABETIK

Achmad Hariyanto, dr. Heni Fatmawati, M.Kes., dr. Sugiyanta, M.Ked.  
Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember (UNEJ)  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
E-mail: [DPU@unej.ac.id](mailto:DPU@unej.ac.id)

## Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyebab terpenting terjadinya penyakit vaskular dan berhubungan dengan peningkatan resiko aterosklerosis. Komplikasi DM berkaitan dengan morbiditas akibat dari komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler. Hiperglikemia merupakan faktor penentu yang berhubungan dengan disfungsi endotel dan penurunan kemampuan pertumbuhan pembuluh darah baru sebagai penyebab utama komplikasi vaskular pada DM. Dari berbagai *growth factor* proangiogenik, VEGF memegang peranan paling dominan. VEGF berkaitan dengan dengan reseptornya, VEGFR, mampu menstimulasi proliferasi dan migrasi sel endotel pada pembentukan tabung pembuluh darah. Penurunan aktivitas VEGFR pada diabetik mengakibatkan terjadinya abnormalitas angiogenesis. Senyawa antosianin yang terdapat pada ubi jalar ungu diketahui berfungsi sebagai antioksidan dan antihiperglikemik. Kajian mengenai efektifitas ubi jalar ungu dalam meningkatkan kemampuan angiogenesis belum pernah dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui peranan ubi jalar ungu dalam meningkatkan kadar VEGFR dan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetes. Metode yang akan dilakukan adalah tikus diinduksi dengan alloxan kemudian ubi jalar diberikan selama 14 hari dan selanjutnya di evaluasi kadar glukosa darah dan ekspresi VEGFR sebagai faktor angiogenesis di jaringan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sari ubi jalar ungu tidak meningkatkan VEGFR secara statistik dan sari ubi jalar ungu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetik.

**Kata Kunci:** ubi jalar ungu, VEGFR, angiogenesis, diabetes.

## Abstract

*Diabetes mellitus is an important cause of vascular disease and is associated with an increased risk of atherosclerosis. Complications related to diabetes morbidity from macrovascular and microvascular complications. Hyperglycemia is a factor associated with endothelial dysfunction and decreased ability of new blood vessel growth as a major cause of vascular complications in diabetes. Of various growth factors proangiogenic, VEGF plays the most dominant. VEGF with its receptors, VEGFR, able to stimulate the proliferation and migration of endothelial cells in the vascular tube formation. Decreased activity VEGFR in diabetic results in abnormal angiogenesis. Anthocyanin compounds found in purple sweet potato known to act as antioxidants and antihyperglycemic. Studies on the effectiveness of purple sweet potato in improving angiogenesis has not been done. The purpose of this study was to determine the role of purple sweet potato in increasing levels of VEGFR and lower blood glucose levels in rat models of diabetes. The method adopted is rats induced with sweet potato alloxan then given for 14 days and were then evaluated using the blood glucose levels and the expression of VEGFR as angiogenesis factor in tissue. The results showed that the purple sweet potato extract did not improve expression of VEGFR statistically and purple sweet potato juice lowers blood glucose levels in diabetic rat models.*

**Keywords:** Purple Sweet Potato, VEGFR, angiogenesis, diabetic.

## Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyebab terpenting terjadinya penyakit vaskular dan berhubungan dengan peningkatan resiko aterosklerosis [1]. Hal ini menyebabkan kondisi hiperglikemia yang kemudian diikuti oleh gangguan metabolisme lemak, protein, elektrolit, dan air sehingga didapatkan gejala klasik yang khas yang meliputi poliuri (banyak kencing), polidipsi (banyak minum), polifagi (banyak makan) [31].

Komplikasi DM menyebabkan munculnya gangguan mikroangiopati dan makroangiopati serta neuropati, yang menyebabkan gangguan pada proses angiogenesis,

epitelialisasi, deposisi kolagen dan beberapa proses esensial lain pada tahapan penyembuhan luka. Pada diabetes terdapat gambaran fungsi dasar sel yang mengalami kegagalan penyembuhan luka. Kegagalan penyembuhan luka diabetes terjadi akibat terganggunya sejumlah proses dalam tahapan penyembuhan luka yaitu inflamasi, proliferasi sel, migrasi sel, permeabilitas vaskuler dan angiogenesis akibat defisiensi *growth factor* dan sitokin proangiogenik, deposisi matriks dan *remodeling* jaringan [36].

Angiogenesis memegang peranan penting dalam regenerasi jaringan, perbaikan jaringan pasca iskemia pada infark dan stroke, patogenesis kanker, rheumatoid arthritis, serta penyakit mikrovaskuler diabetik. Proses angiogenesis

dikendalikan oleh *growth factor* angiogenik seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TGF (*Transforming Growth Factor*), bFGF (*Basic Fibroblast Growth Factor*), PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) dan beberapa *growth factor* lainnya. Dari berbagai *growth factor* proangiogenik, VEGF memegang peranan paling dominan [9].

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ubi jalar ungu mengandung antosianin dengan kadar yang cukup tinggi, yaitu 110-210 mg per 100 gram [35]. Senyawa antosianin yang terdapat pada ubi jalar diketahui berfungsi sebagai antioksidan dan antihiperlikemik. Ubi jalar ungu dengan efek antioksidannya menghalangi *reactive oxygen spesies* (ROS) yang merusak DNA dan menyebabkan mutasi [40]. Penelitian tentang efektifitas ubi jalar dalam meningkatkan kemampuan angiogenesis belum pernah dilakukan. Karena itu, penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efektifitas ubi jalar ungu dalam meningkatkan kemampuan angiogenesis dan menurunkan kadar glukosa darah pada tikus model diabetik sangat diperlukan, sehingga akan dapat menambah nilai mutu dari ubi jalar ungu sebagai nutrisi yang kaya antioksidan.

### Metode Penelitian

Ubi jalar ungu didapatkan dari kota Malang. Ubi jalar segar dicuci dan dikupas sampai bersih. Dalam 100 gr ubi jalar kemudian ditambahkan 1 liter aquades dan dihomogenisasi dengan blender selama 5 menit. Homogenat lalu disaring menggunakan 3 lapis kain kasa dan dipanaskan pada suhu mendidih selama 45 menit. Sari kemudian didinginkan dan siap digunakan untuk penelitian [14].

Pemeriksaan glukosa darah tikus dilakukan dengan alat pengukur glukosa darah easy touch dan glucose stick test untuk diukur glukosa darahnya. Kadar gula darah puasa normal pada tikus 50-109 mg/dl (Rachael, 2010). Dua puluh tikus yang meliputi kelompok 2 (K+), kelompok 3 (P1), kelompok 4 (P2), Kelompok 5 (P3) dibuat hiperlikemik dengan pemberian suntikan aloksan monohidrat secara intravena dengan dosis 75 mg/kgBB. Setelah injeksi dilakukan, tikus dipelihara selama satu minggu sehingga tikus dalam kondisi hiperlikemik [17]. Sedangkan, kelompok 1 (K-) diberikan perlakuan standar.

Pemberian Sari Ubi Jalar Ungu sebanyak 1,4 cc/ekor/hari, 3,5 cc/ekor/hari, dan 5,6 cc/ekor/hari untuk kelompok perlakuan I, II, dan III selama 14 hari, diberikan secara sonde.

Setelah dilakukan pemberian sari ubi jalar ungu selama 14 hari, kadar glukosa darah diukur menggunakan glukostick. Kadar glukosa darah diukur setelah tikus dipuasakan selama 8 jam. Selama puasa tikus tidak diberi pakan standar tetapi masih diberi minum dengan air yang tidak mengandung glukosa. Pengukuran kadar glukosa darah menggunakan glukotest *easy touch* dengan satuan mg/dl, sedangkan kadar VEGFR diukur menggunakan metode *flowcytimetry*. Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis dengan uji *One-Way Anova*.

### Hasil

Sebelum diberikan perlakuan sari ubi jalar ungu, diukur terlebih dahulu kadar glukosa darah tikus setelah injeksi alloksan selama 7 hari untuk mengetahui apakah tikus sudah masuk dalam kriteria diabetes. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah setelah injeksi alloksan dapat dilihat di tabel 1.

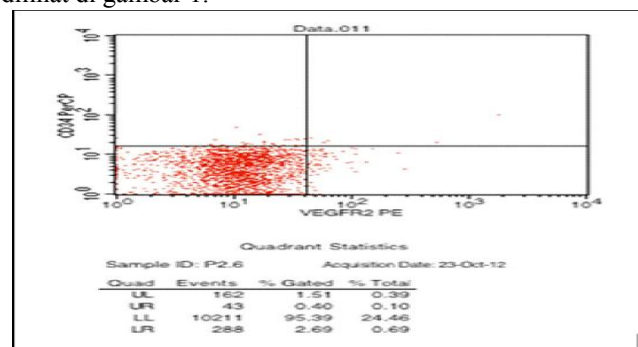
Tabel 1. Kadar glukosa darah setelah injeksi alloksan

Kelompok perlakuan	Rerata kadar glukosa darah
Kelompok K- (tanpa injeksi alloksan)	67,2
Kelompok K+ (injeksi alloksan)	117
Kelompok P1 (injeksi alloksan + sari ubi jalar ungu 1,4 cc/ekor/hari)	120,8
Kelompok P2 (injeksi alloksan + sari ubi jalar ungu 3,5 cc/ekor/hari)	98
Kelompok P3 (injeksi alloksan + sari ubi jalar ungu 5,6 cc/ekor/hari)	109,2

Setelah diukur kadar glukosa darah, diberikan perlakuan pemberian sari ubi jalar ungu pada kelompok P1, P2, dan P3 selama 14 hari. Kemudian, diukur kadar VEGFR untuk mengetahui kemampuan angiogenesis pada tikus model diabetik.

Kadar VEGFR diukur menggunakan metode *flowcytometry*. *Flowcytometry* merupakan suatu teknik yang digunakan untuk menganalisis jenis-jenis sel yang terdapat pada suatu populasi sel. Sel dilabel fluoresen, dilewatkan celah sempit, dan ditembak sinar. Kemudian sel-sel tersebut akan terkumpul menurut jenisnya. Pada pengukuran kadar VEGFR ini ada enam sampel yang tidak bisa digunakan untuk uji *flowcytometry* karena pada proses pembentukan cincin PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*) tidak terbentuk cincin dan tidak bisa ditemukan densitas sel yang baik untuk uji *flowcytometry*.

Pengukuran kadar VEGFR metode *flowcytometry* menggunakan marker VEGFR2 PE. Hasil pemeriksaan kadar VEGFR menggunakan metode *flowcytometry* dapat dilihat di gambar 1.



pada grafik perbandingan kadar VEGFR kelompok P3 mempunyai rerata kadar VEGFR paling tinggi dibandingkan kelompok lain yaitu K-, K+, P1, dan P2. Tetapi hasil ini tidak bermakna secara statistik. Tingginya kadar VEGFR pada kelompok P3 dikarenakan pengaruh antioksidan dalam ubi jalar ungu terutama antosianin yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok lain menangkap radikal bebas sehingga ROS menurun. Penurunan ROS disertai dengan penghambatan apoptosis sel sehingga kadar VEGFR bisa meningkat.

Rerata kadar VEGFR berdasarkan data yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 2.

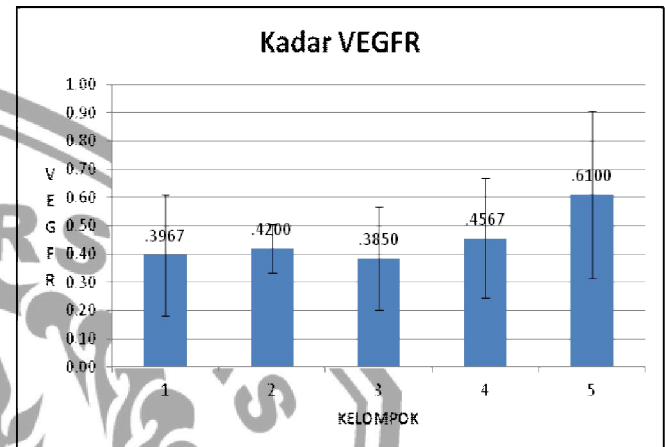
Tabel 2. perbandingan kadar VEGFR tiap kelompok

Kelompok perlakuan	Rerata kadar VEGFR (mean $\pm$ SD)
Kelompok K- (tanpa injeksi alloksan)	0,40 $\pm$ 0,21
Kelompok K+ (injeksi alloksan)	0,40 $\pm$ 0,08
Kelompok P1 (injeksi alloksan + sari ubi jalar ungu 1,4 cc/ekor/hari)	0,38 $\pm$ 0,18
Kelompok P2 (injeksi alloksan + sari ubi jalar ungu 3,5 cc/ekor/hari)	0,46 $\pm$ 0,21
Kelompok P3 (injeksi alloksan + sari ubi jalar ungu 5,6 cc/ekor/hari)	0,61 $\pm$ 0,29

## Pembahasan

Pada grafik perbandingan kadar VEGFR, kelompok P3 mempunyai rerata kadar VEGFR paling tinggi dibandingkan kelompok lain yaitu K-, K+, P1, dan P2,. Tetapi hasil ini tidak bermakna secara statistik. Tingginya kadar VEGFR pada kelompok P3 dikarenakan pengaruh antioksidan didalam ubi jalar ungu terutama antosianin yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok lain menangkap radikal bebas sehingga Ros menurun. Penurunan ROS di sertai dengan penghambatan apoptosis sel sehingga kadar VEGFR bisa meningkat.

Grafik 1. perbandingan kadar VEGFR



Patomekanisme komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada diabetes terjadi akibat peningkatan kadar ROS (*Reactive Oxygen Species*), pada konsentrasi rendah ROS bermanfaat untuk stimulasi pertumbuhan dari sel. Akan tetapi peningkatan kadar ROS yang berlebihan akan mempengaruhi aktivasi jalur sinyal transduksi intraseluler dan memicu apoptosis. Hal ini akan berdampak pada gangguan angiogenesis. Senyawa antosianin yang terdapat dalam ubi jalar ungu berperan sebagai antioksidan yang akan memutus rantai radikal bebas sehingga proses apoptosis sel dapat dicegah.

## Kesimpulan dan Saran

Sari ubi jalar ungu tidak meningkatkan VEGFR secara statistik. Tetapi, sari ubi jalar ungu menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus model diabetik.

Agar hasil penelitian ini bermanfaat, perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan dosis sari ubi jalar ungu yang lebih luas dan perlu adanya penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak.

## Ucapan Terima Kasih

Achmad Hariyanto mengucapkan terima kasih kepada Indofood Riset Nugraha 2012, PT. Indofood CBP Sukses Makmur Tbk, yang telah menjadi sponsor penelitian ini sehingga penelitian ini dapat terlaksana.

## Daftar Pustaka

- [1] ADA (American Diabetes Association), 2000. Report Of The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Clinical Practise recommendation.
- [2] Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P., 1997, The Rising global Burden of Diabetes and Its Complications: Estimates and Projections to The Year 2010. *Diabet Med.*, 14:S1–S85.
- [3] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, 1997, Isolation Of Putative Progenitor Endothelial Cells For Angiogenesis. *Science.*, 275:964–967.
- [4] Bancroft D, John dan Gamble Marilyn. 2002. *Theory and Practice of Histological Techniques*. Fifth Edition. Churchill Livingstone, Toronto.
- [5] Bonnefont-Rousselot D., 2002, Glucose and reactive oxygen species. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 5:561–568.
- [6] Chougale AD. et al. 2007. *Optimization of Alloxane Dose is Essential to Induce Stable Diabetes for Prolong Period*. Available from : [http://sciarlet.net/fulltext/doi=ajb\\_2007\\_402.408](http://sciarlet.net/fulltext/doi=ajb_2007_402.408) [Agustus 2009]
- [7] Brownlee M, 2005, *The Pathobiology Of Diabetic Complications: A Unified Mechanism*. *Diabetes* 54:1615–1625.
- [8] Dalimartha S. 2004. *Ramuan Obat Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Penebar Swadaya. Jakarta.
- [9] Ding Y, Vaziri ND, Coulson R, Kamanna VS, Roh DD, 2000, Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279:E11-17.
- [10] Evans, J. L., I.D. Goldfine, B.A. Maddux, and G.M. Grodsky, 2003. Perspectives in Diabetes. Are Oxidative Stress Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and Cell Dysfunction. *Diabetes*. 52 : 1-8.
- [11] Ferlina, Shinta. 2010. *Khasiat Ubi Jalar Ungu*. <http://www.khasiatku.com/ubi-jalar-ungu/> (diakses tanggal 22 Januari 2010).
- [12] I Made Jawi, D. N. S., Anak Agung Ngurah Subawa 2008. Ubi Jalar Ungu Menurunkan Kadar MDA Dalam Darah Dan Hati Mencit Setelah Aktivitas Fisik Maksimal. *Veteriner*, 9, 65-72.
- [13] Ika R.L; Aulani'am; W.Riawan; D.Wahyuningsih. 2005. *Induksi Insulinitis Pada Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Strain Wistar Jantan Akibat papara STZ Dosis Rendah*. Makalah dipresentasikan pada seminar nasional Biologi-FMIPA Universitas Airlangga – Juli 2005. Surabaya.
- [14] Jawi I M, Suprpta D N, Sutirayasa I WP. 2007. Efek antioksidan ekstrak umbi ubijalar ungu ( Ipomoiea batatas L) terhadap hati setelah aktivitas fisik maksimal dengan melihat kadar AST dan ALT darah pada mencit. *Dexa Media N0*
- [15] Juanda, D. dan Bambang C. 2000. *Ubi Jalar Budidaya dan Analisis Usaha Tani*. Kanisius. Yogyakarta.
- [16] Krankel, Adams, Linke, Gielen, Erbs, Lenk, Schuler, Hambrecht, 2005, Hyperglycemia Reduces Survival And Impairs Function Of Circulating Blood-Derived Progenitor Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:698-703.
- [17] Lenzen S. *The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Induced Diabetes* [Internet]. 2008 [cited 2009 January 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- [18] Lestari Rahayu, R. D., Thamrin Wikanta 2006. Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Hiperqlikemia setelah Mengonsumsi K-Karagenan dan i-Karagenan. *ilmu kefarmasian indonesia*, 4.
- [19] Maheswari H, 2002. *Pemanfaatan Obat alami: Potensi dan prospek Pengembangannya*. Tugas mata kuliah Falsafah Sains (PP<sub>5702</sub>), (online), Bogor: Program Pasca Sarjana (S<sub>3</sub>) Institut Pertanian Bogor, ([http://rudycr\\_tripod.com](http://rudycr_tripod.com) Diakses 8 Juni 2002).
- [20] Marta. 2009. *Pewarna Makanan Antosianin* [Online]. Available: <http://marta1229.wordpress.com/2009/06/01/pewarna-makanan-antosianin/> [Accessed 20 september 2012].
- [21] McAnuff, M.A. F.O. Omoruyi; E.Y. Morrison dan H. N Asemota 2003. Hepatic Function Enzymes And Lipid Peroxidation In Streptozotocin-Induced Diabetic rats fed Bitter yam (Dioscorea Polygonoides) Steroidal Sapogenin Extract. *Original Scientific Paper*.
- [22] Miller AL. 1996. Antioxidant flavonoids: structure, function and clinical usage. *Alt Med Rev* ;1:103-111.
- [23] Murray, Robert K et al. 2006. *Harper's Illustrated Biochemistry*. Edisi XXVIII. The McGraw-Hill Companies. California.
- [24] Nugroho, Agung Endro. 2006. Hewan Percobaan Diabetes Mellitus : Patologi dan Mekanisme Aksi Diabetogenik. *Jurnal Biodiversitas*. Hal. 378-382.
- [25] Nurhidayat. 2008. *Ekstraksi Antosianin dari Ubi Jalar*. Available :<http://ptp2007.wordpress.com/2008/07/08/ekstraksi-antosianin-dari-ubi-jalar/> [Accessed 20 september 2012].
- [26] Pangkalan, I. 2007. *Seri Diet Korektif : Diet South Beach*, Jakarta, Elex Media Komputindo.
- [27] PERKENI. 2006. *Konsesus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia* [Online]. Available: [www.perkeni.net](http://www.perkeni.net) [Accessed 16 oktober 2010].
- [28] Pratiknya, A. W. 2003. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. PT. Raja Grafindo Persada. Jakarta.
- [29] Rachael G. *Normal Rat Blood Glucose Level*. c2010 [cited 2010 May 5]. Available from: <http://www.ehow.com>.
- [30] Samadi, H. P. 2011. *Vascular Endothelial Growth Factor ( VEGF )* [Online]. [permatarahan. http://www.indocancer.com/update/article\\_detail.asp?cat=17&id=9](http://www.indocancer.com/update/article_detail.asp?cat=17&id=9) [Accessed 2 oktober 2012].
- [31] Scobie, Ian N et al.. 2007. *Atlas of diabetes mellitus*. Third edition. UK: informa UK
- [32] Suarez Pinson W.L., Shabo C., Rabinovitch A. 2007. Development Of autoimmune Diabetes In NOD Mice is Associated with The Formation Of Peroxynitrite In Pancreatic Islet Beta Cell. *Journal Diabetes* 46 : 907- 911.
- [33] Suhardjono D. 1995. *Percobaan Hewan Laboratorium*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, hal. 207
- [34] Suismono. 2001. *Teknologi Pembuatan Tepung dan Pati Ubi-Ubian untuk Menunjang Ketahanan Pangan*. Majalah pangan nomor: 37/X/Jul/2001 Hal. 37-49
- [35] Suprpta DN, Antara N, Arya N. 2004. Kajian Aspek Pembibitan, Budidaya dan Pemanfaatan Umbi-umbian sebagai Sumber Pangan Alternatif, Laporan Hasil Penelitian, Kerjasama BAPEDA Propinsi Bali dengan Fakultas Pertanian UNUD.
- [36] Sushil G. rane and E.Premkumar Reddy, 2000. *Cell Cycle Control Of Pancreatic Beta Cell Proliferation*. Fels Institute for Cancer research and molecular Biology, temple University, School of Medicine, 3307 North Broad Street. Philadelphia, PA 19140.
- [37] Suyono, Slamet. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi IV*. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- [38] Thum T, Fraccarollo D, Schultheiss M, Froese S, Galuppo P, Widder JD, Tsikas D, Ertl G, Bauersachs J, 2007, *Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling Impairs Endothelial Progenitor Cell Mobilization and Function in Diabetes*, *American Diabetes Association*, 10.2337/db06-0699.
- [39] Utami P. 2003. *Tanaman Obat Untuk Mengatasi Diabetes Mellitus*. Cetakan ke-3, Agro Media Pustaka – Jakarta.
- [40] Wahyu Widowati. 2000. *Potansi Antioksidan sebagai Antidiabetes*. LP2IKD. Bandung
- [41] Watkins D. Cooperstein SJ, Lazarow A. 2008. *Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro*. Available from : <http://ajplegacy.physiology.org/cgi/content/abstract/207/2/436> [2009 February 18]