

Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) terhadap Proliferasi Sel Kanker Lidah Manusia (Sp-c1) secara *In Vitro*

The Inhibition of Ethanolic Extract of Typhonium flagelliforme Lodd. Leaves toward Cell Proliferation of Human Tongue Cancer Cell (SP-C1) In Vitro

Keri Pangesti Yudi Harhari¹, Supriatno², Ana Medawati³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, ²Departemen Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada, ³Departemen Biomedis Program Studi Pendidikan Dokter Gigi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
Email: anamedawati@yahoo.com.sg

Abstrak

Keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) merupakan tanaman yang telah banyak digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat Indonesia. Keladi tikus memiliki zat aktif antikanker dalam bentuk triterpenoid, alkaloid, polifenol, *Ribosome Inactivating Protein (RIP)* dan fitol. Penelitian ini bertujuan untuk menguji daya hambat ekstrak etanol daun keladi tikus terhadap proliferasi sel kanker lidah manusia (SP-C1). Desain penelitian ini adalah eksperimental laboratoris murni. Penelitian ini menggunakan biakan sel kanker lidah (SP-C1) yang diinkubasikan dengan ekstrak etanol daun keladi tikus berbagai konsentrasi (25, 50, 75, 100, 125 µg/ml) dengan waktu paparan 24 dan 48 jam, sebagai kontrol negatif digunakan biakan sel dalam media *Rosswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI-1640)*. Uji aktivitas sitotoksik dilakukan dengan metode *MTT assay*. Pemberian ekstrak etanol daun keladi tikus cenderung menurunkan jumlah sel kanker lidah (SP-C1). Potensi hambatan proliferasi tertinggi ekstrak etanol daun keladi tikus terjadi pada konsentrasi 125 µg/ml yang menghambat proliferasi sel kanker lidah (SP-C1) sebesar 59% selama waktu 24 jam inkubasi dan sebesar 73% selama 48 jam inkubasi. Disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun keladi tikus dapat menghambat proliferasi sel kanker lidah manusia (SP-C1).

Kata kunci: *Typhonium flagelliforme* Lodd., proliferasi, sel kanker lidah (SP-C1), *MTT assay*

Abstract

Typhonium flagelliforme Lodd. is a traditional plant which used by most Indonesian people. It has the active substances of anticancer included triterpenoid, alkaloid, polyphenol, *Ribosome Inactivating Protein (RIP)* and phytol. The aim of the study was to examine the inhibition of ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* leaves toward cell proliferation of human tongue cancer cell (SP-C1). The study design was a pure laboratories experimental. This study used the culture of human oral tongue cancer cell lines (SP-C1) which was incubated by ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves in various concentrations (25, 50, 75, 100, 125 µg/ml) for 24 and 48 hours, as negative control was carried out by *Rosswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI-1640)* medium. Cytotoxic effect was evaluated by *MTT assay*. The result showed that ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves could suppress the proliferation of SP-C1 cell and the highest potency of proliferation inhibition of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves extract was occurred at 125 µg/ml which inhibited 59% of SP-C1 cell proliferation in 24 hours and 73% in 48 hours. The conclusion of this research was ethanolic extract of *Typhonium flagelliforme* Lodd. leaves could inhibit the cell proliferation of human tongue cancer cell (SP-C1).

Key words: *Typhonium flagelliforme* Lodd., proliferation, tongue cancer cell (SP-C1), *MTT assay*

PENDAHULUAN

Keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) merupakan tanaman herbal dari famili *Araceae* yang tumbuh liar di tempat yang lembab.¹ Tanaman tersebut mudah ditemukan di sepanjang pantai utara Pulau Jawa. Keladi tikus memiliki ciri khas berupa bunga unik yang bentuknya menyerupai ekor tikus. Kelopak bunga berbentuk bulat lonjong, berwarna kekuningan, bertangkai dan panjangnya 4-8 cm.² Keladi tikus memiliki berbagai khasiat antara lain anti virus, anti bakteri, anti radang dan anti kanker.³ Kandungan tanaman keladi tikus yang memiliki efek anti kanker adalah triterpenoid, alkaloid, polifenol, *Ribosome Inactivating Protein (RIP)* dan fitol.^{3,4} Ekstrak tanaman keladi tikus menghambat aktivitas sel kanker dengan aksi antiproliferasi nonspesifik dan menginduksi apoptosis.⁵ Ekstrak keladi tikus memiliki efek menghambat pertumbuhan sel kanker paru manusia, sel T4-limfoblastoid, kanker rahim, leukemia dan kanker payudara.⁶

Kanker lidah merupakan karsinoma rongga mulut yang sering terjadi. Lebih dari setengah jumlah total kanker rongga mulut di Belanda adalah kanker lidah.⁷ Sebagian besar kanker lidah merupakan karsinoma sel skuamosa diferensiasi sedang.⁸ Kanker lidah merupakan kanker yang solid dan memiliki kemampuan metastasis yang tinggi.¹ Metastasis limfogen dapat terjadi pada lebih dari setengah jumlah kasus kanker lidah, sedangkan metastasis kontralateral dan bilateral terjadi melalui pembuluh limfe yang menyeberangi garis median.⁷ Perawatan kanker lidah secara konvensional, seperti pembedahan, radioterapi dan kemoterapi masih merupakan pilihan utama. Namun perawatan secara konvensional belum menunjukkan peningkatan lamanya hidup penderita secara signifikan,

sehingga dibutuhkan strategi terapi baru yang efektif dan efisien untuk menghambat pertumbuhan sel kanker tanpa menimbulkan efek samping yang besar.⁹ Pada penelitian ini, digunakan ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) untuk mengetahui kemampuan hambatan proliferasi sel kanker lidah.

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kemampuan ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) dalam menghambat proliferasi sel kanker lidah manusia (SP-C1).

BAHAN DAN CARA

Bahan penelitian yang digunakan adalah ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.). Pembuatan ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) menggunakan teknik maserasi dan dilakukan di Laboratorium Penelitian Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Ekstrak tersebut dibuat stok 1 gr/ml dan diencerkan menjadi konsentrasi 25, 50, 75, 100 dan 125 µg/ml. Sel yang digunakan adalah sel skuamosa karsinoma lidah *Supri's clone 1* (SP-C1).

Uji hambatan proliferasi dilakukan di Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada dengan uji MTT. Sel kanker lidah manusia SP-C1 yang tumbuh *sub-confluent* dipanen menggunakan Tripsin-EDTA 0,25%. Sel sebanyak 5×10^3 sel/sumur ditanam pada plat 96 sumuran berisi media *Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI-1640)* dan *Fetal Bovine Serum (FBS)* 10%. Setelah inkubasi selama 24 jam, dilakukan penambahan ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dengan berbagai konsentrasi (0, 25, 50, 75, 100 dan 125 µg/ml).

Jumlah sel dihitung menggunakan *BioRad Microplate Reader* dengan panjang gelombang 540 nm selama 24 dan 48 jam inkubasi.

HASIL

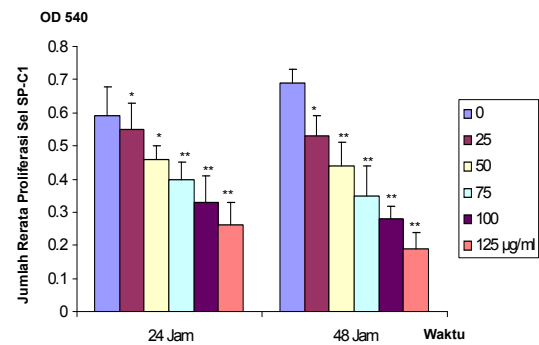
Hasil penelitian mengenai daya hambat ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*) dapat dilihat pada Tabel 1.

Pemberian ekstrak etanol daun keladi tikus pada sel kanker lidah (SP-C1) menunjukkan adanya penurunan jumlah sel. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena sel mengalami hambatan proliferasi pada regulasi siklus sel.

Hambatan proliferasi mulai terlihat pada pemberian ekstrak dengan konsentrasi 25 µg/ml dan semakin meningkat pada konsentrasi, 50 µg/ml, 75 µg/ml, 100 µg/ml dan 125 µg/ml. Hambatan proliferasi sel kanker lidah (SP-C1) pada pemberian ekstrak dengan konsentrasi 25 µg/ml yaitu sebesar 6,7% pada waktu paparan 24 jam dan sebesar 23% pada waktu 48 jam. Potensi hambatan proliferasi tertinggi ekstrak etanol daun keladi tikus adalah pada konsentrasi 125 µg/ml yang menghambat proliferasi sel kanker lidah (SP-C1) sebesar 59% pada waktu 24 jam dan sebesar 73% pada waktu 48 jam.

Tabel 1. Rerata (+ SD) Jumlah Sel Kanker pada Lidah (SP-C1) setelah Perlakuan dengan Ekstrak Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.)

Konsentrasi	24 Jam	48 Jam
Kontrol	0.59 ± 0.09	0.69 ± 0.04
25 µg/ml	0.55 ± 0.08	0.53 ± 0.06
50 µg/ml	0.46 ± 0.04	0.44 ± 0.07
75 µg/ml	0.40 ± 0.05	0.35 ± 0.09
100 µg/ml	0.33 ± 0.08	0.28 ± 0.04
125 µg/ml	0.26 ± 0.07	0.19 ± 0.05



Gambar 1. Rerata Proliferasi Sel SP-C1 Setelah Perlakuan Ekstrak Etanol Daun Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) pada Berbagai Konsentrasi Setelah 24 Jam dan 48 Jam.

Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS. Data dianalisis menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov*, selanjutnya dilakukan uji Analisis Varian (ANOVA) dua jalur dan LSD dengan nilai signifikansi $P < 0,05$.

Hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa semua data perlakuan terdistribusi normal ($P > 0,05$). Hasil uji ANOVA dua jalur menunjukkan signifikansi $P = 0,000$ ($P < 0,05$), yang berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna pada masing-masing kelompok konsentrasi ekstrak terhadap hambatan proliferasi sel kanker lidah (SP-C1).

DISKUSI

Keladi tikus merupakan tanaman asli Indonesia yang banyak ditemukan di Pulau Jawa.¹ Tanaman tersebut sering digunakan dalam ramuan antikanker oleh para terapis tradisional.¹⁰ Keladi tikus mengandung berbagai zat aktif yang bersifat antikanker, diantaranya triterpenoid, *Ribosome Inactivating Protein (RIP)* dan fitol.^{3,4}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *Typhonium flagelliforme* Lodd. efektif menghambat pertumbuhan sel kanker lidah (SP-C1). Ekstrak daun *Typhonium flagelliforme* pada konsentrasi rendah (25 µg/ml) telah dapat menghambat pertumbuhan sel kanker SP-C1 sebesar 6,7% pada hari ke-1 (24 jam) dan sebesar 23,2% pada hari ke-2 (48 jam). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa konsentrasi 125 µg/ml merupakan konsentrasi paling efektif dalam menghambat sel kanker SP-C1 terutama pada hari ke-2 (48 jam) yaitu sebesar 73%.

Kandungan triterpenoid yang terdapat pada ekstrak keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) bekerja dengan menghambat aktivitas enzim DNA topoisomerase serta enzim DNA polimerase.¹¹ Enzim DNA topoisomerase berperan dalam proses replikasi, transkripsi, rekombinasi DNA dan proliferasi sel kanker.¹² Sedangkan enzim DNA polimerase berfungsi mengkatalis untai DNA baru pada proses replikasi.¹³ Penghambatan aktivitas enzim enzim DNA topoisomerase dan DNA polimerase mengakibatkan proses pengikatan antara enzim dan DNA terhambat sehingga akan terbentuk *protein linked DNA breaks (PLDB)* yang mengakibatkan terjadinya kerusakan DNA sel kanker dan selanjutnya berpengaruh terhadap proses didalam sel khususnya proses replikasi sel yang diakhiri dengan kematian sel kanker.¹¹ Penghambatan enzim DNA topoisomerase dapat menyebabkan hambatan pada fase G1/S.¹⁴ *Ribosom Inactivating protein (RIP)* yang juga terkandung dalam ekstrak *Typhonium flagelliforme* Lodd. merupakan protein yang berfungsi memotong rantai DNA atau RNA sel, sehingga menyebabkan terhambatnya pem-

bentukan protein sel akibatnya proliferasi sel kanker terhambat.¹⁵

Kandungan lain dari ekstrak *Typhonium flagelliforme* Lodd. adalah fitol. Mekanisme antikanker dari senyawa fitol dibagi menjadi dua cara, yaitu membunuh sel kanker dengan apoptosis dan sifat antiproliferasi nonspesifik. Senyawa fitol dimetabolisme di hati menjadi asam organik fitanat dan pristanat. Asam organik tersebut merupakan senyawa pengikat *peroxisome proliferator activated receptor gamma* yang berfungsi menghambat ekspresi gen penyebab oksidasi asam lemak pada peroxisome dan mitokondria yang akhirnya menjadi sel kanker.¹⁶

SIMPULAN

Ekstrak etanol daun keladi tikus (*Typhonium flagelliforme* Lodd.) efektif menghambat proliferasi sel kanker lidah (SP-C1). Potensi hambatan proliferasi tertinggi terjadi pada konsentrasi 125 µg/ml.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudiono J. *Pemeriksaan Patologi untuk Diagnosis Neoplasma Mulut*. Penerbit Buku Kedokteran: EGC, Jakarta, 2008.
2. Sudewo B. *Tanaman Obat Populer Penggempur Aneka Penyakit*. Jakarta: Agromedia Pustaka; 2007.
3. Mangan Y. *Solusi Sehat Mencegah dan Mengatasi Kanker*. PT. AgroMedia Pustaka, Jakarta, 2009.p.44-45.
4. Mudahar H, Widowati L, Sundari D. *Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 50% Umbi Keladi Tikus (Typhonium flagelliforme) terhadap Sel Kanker Payudara (MCF-7 Cell Line) secara In Vitro*.

- Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2006.
5. Choon SL, Mas R, Nair NK, Majid MIA, Mansor, Navaratnam. *Typhonium flagelliforme* Inhibits Cancer Cell Growth In Vitro and Induces Apoptosis: An Evaluation by The Bioactivity Guided Approach. *J of Enthophar* 2008;118; 14-20.
 6. Permadi A, *Membuat Kebun Tanaman Obat*. Jakarta: Pustaka Bunda, Anggota Ikapi; 2008. p.31-32.
 7. Velde V, Bosman F, Wargener D. *Onkologi*. Rev ed. Yogyakarta: Panitia Kanker RSUP Dr. Sardjito; 1999.
 8. Tambunan GW. *Diagnosis dan Tatalaksana Sepuluh Jenis Kanker Terbanyak di Indonesia*. Jakarta: EGC; 1991.
 9. Supriatno, Yuletnawati SE. Aktivitas Antikanker Cepharantine pada Kanker Lidah Manusia In Vitro (Tinjauan Proliferasi, Invasi dan Metastasis Sel). *Majalah Kedokteran Gigi* 2006; 13(2): 141-145.
 10. Yuhono. Keladi Tikus (*Typhonium flagelliforme*, Lodd) Tanaman Obat yang Berpeluang Menyembuhkan Kanker. *Warta Penelitian dan Pengembangan Pertanian* 2007;13(1)
 11. Mizushina Y, Iida A, Ohta K, Sugawara F, Sakaguchi K. Novel Triterpenoids Inhibits both DNA Polymerase and DNA Topoisomerase. *Biochemical J* 2000;350:757-763.
 12. Andoh T. *DNA Topoisomerases in Cancer Therapy: Present and Future*. New York: Kluwer Academic; 2003.p.15-16.
 13. Alberts B, Bray D, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, *Essential Cell Biology: An Introduction to The Molecular Biology of The Cell*. New York: Garland Publishing; 1998.p.193.
 14. Abdurashidova G, Radulescu S, Sandoval O, Zarariiev S, Danailov M, Demidovich A, *et al*. Functional Interactions of DNA Topoisomerases with A Human Replication Origin. *The EMBO J* 2007;26:998-1009.
 15. Sudjadi, Witasari L, Sadarum MT, Nastity N, Sismindari, Efek Sitotoksik suatu Protein seperti *Ribosome Inactivating Proteins* yang bersifat Asam dari daun *Mirabilis jalapa L.* pada Sel Kanker. *Majalah Farmasi Indonesia* 2007; 18(1);8-14.
 - 16 Mackie JT, Atshaves B, Payne HR, McIntosh A, Schroeder F, Kier B. Phytol-induced Hepatotoxicity in Mice. *Toxicol Pathol* 2009; 000:1-8.