

ARTIKEL TINJAUAN: AKTIVITAS ANTIKANKER TANAMAN RUMPUT LIDAH ULAR (*Hedyotis difussa* Willd.)

Yonahar Mas'ula, Arif Satria Wira Kusuma

Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

yonaharmasula@gmail.com

ABSTRAK

Kanker merupakan penyakit yang mengancam kehidupan manusia. Besarnya efek samping obat sintetik pada pengobatan kanker menjadi latar belakang munculnya berbagai penelitian untuk mencari alternatif obat antikanker yang berasal dari herbal, yang diketahui memiliki efek samping yang lebih kecil. Rumput lidah ular (*Hedyotis difussa* Willd.) telah dikenal sebagai obat tradisional Cina yang memiliki potensi sebagai alternatif antikanker. Aktivitas antikanker rumput lidah ular diamati pada lima jenis sel lini kanker manusia yaitu sel HT-29, sel Hep-3B, sel Hep-G2, sel MCF-7 dan sel *Human umbilical vein endothelial cell* (HUVEC). Hasil menunjukkan bahwa rumput lidah ular dapat menginduksi apoptosis sel kanker dengan cara menginduksi aktivasi caspases, menghambat proliferasi sel dan mengatur regulasi ekspresi mRNA Bcl-2, *Proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), Cyclin D1, *Cyclin-dependent kinase 4* (CDK4) dan p21.

Kata kunci: Antikanker, Rumput lidah ular, Apoptosis, Proliferasi sel

ABSTRACT

*Cancer is a life-threatening disease. Due to the adverse side effect of synthetic drugs that has been used in treating cancer is the background of various studies to find alternative anticancer from herbs, which is known for its small adverse effect in treating diseases. Snake-needle grass (*Hedyotis difussa* Willd.) as been known as a traditional Chinese medicine that has potential as an anticancer alternative treatment. Anticancer activity of snake needle grass was observed in five different types of human cancer cells: HT-29 cells, Hep-3B cells, Hep-G2 cells, CF-7 cells and HUVEC cells. The results showed that snake-needle grass can induce cell apoptosis by inducing activation of caspases, inhibition of cell proliferation and regulates mRNA expression of Bcl-2, PCNA, Cyclin D1, CDK4 and p21.*

Keywords: Anticancer, Snake-needle grass, Apoptosis, Cell proliferation

PENDAHULUAN

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai oleh penurunan aktivitas apoptosis sel dan disregulasi proliferasi sel abnormal yang menyerang dan mengganggu jaringan sekitarnya¹.

Efek samping dan toksisitas obat sintetik yang merugikan menjadi latar belakang banyaknya penelitian yang dilakukan untuk mencari obat antikanker dengan efek samping yang relatif lebih kecil². Herbal telah banyak digunakan di negara-negara Asia sebagai alternatif pengobatan

berbagai penyakit kanker mulai dari terapi obat, terapi bedah hingga radioterapi³.

Rumput lidah ular yang memiliki nama latin *Hedyotis diffusa* Willd. atau *Oldenlandia diffusa* Willd merupakan tanaman yang berasal dari famili *Rubiaceae* yang telah digunakan oleh masyarakat Cina dalam mengobati berbagai kanker seperti kanker payudara, kanker usus, kanker hati, kanker otak dan kanker lainnya⁴. Namun aktivitas molekular dari rumput lidah ular sebagai antikanker belum diketahui secara pasti⁵. Beberapa penelitian telah melaporkan pemberian rumput lidah ular pada sel kanker dapat mengubah morfologi sel

target dan menginduksi terjadinya apoptosis sel⁴. Komponen-komponen yang terkandung dalam rumput lidah ular yang dilaporkan memiliki aktivitas antikanker diantaranya: asam geniposidat asam ursolat, asam oleanolat geniposid, stigmasterol, flavonoid, antraquinon, triterpen dan polisakarida⁵.

POKOK BAHASAN

Pengamatan aktivitas antikanker rumput lidah ular dilakukan pada lima sel lini kanker yaitu sel HT-29, sel MCF-7, sel Hep-3B, sel Hep-G2 dan sel HUVEC. Bentuk sediaan rumput lidah ular yang digunakan adalah ekstrak air, ekstrak etanol dan bentuk metabolit antraquinon.

Tabel 1. Pemberian Ekstrak Etanol Rumput Lidah Ular pada Sel Lini Kanker HT-29.

No	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
1	MTT assay	0, 1, 3, 5	Viabilitas sel berkurang 13 – 63% pada pemberian 24 jam.	[7]
	Flow cytometry	mg/ml	12, 22, 28, 40% sel mengalami apoptosis (bergantung dosis)	
	Colorimetric assay		Aktivitas caspase-3 dan caspase-9 meningkat	
2	MTT assay	1, 3, 5	Viabilitas sel berkurang 64% pada dosis 5 mg/ml	[8]
	Flow cytometry	mg/ml	Jumlah sel hidup berkurang 34, 70, 84% (bergantung dosis)	
			Proliferasi sel terhambat melalui blokade fase G1 menuju S	
3	In vivo Nude Mouse	6 g/kg BB	Volume tumor berkurang sebesar 52%	[11]
	Xenograft Study		Berat tumor berkurang sebesar 45%	
	Western Immunoblotting			
4	In vivo Nude Mouse	3 g/kg BB	Volume tumor kelompok uji $0,37 \pm 0,11 \text{ cm}^3$	[14]
	Xenograft Study		Volume tumor kelompok kontrol $0,82 \pm 0,23 \text{ cm}^3$	

Tabel 2. Pemberian Rumput Lidah Ular pada Sel Lini Kanker MCF-7

No	Bahan	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
1	Metabolit antraquinon	<i>Western blot</i>	30 μ M	Nilai EC_{50} = 18,62 $\pm$ 2,71 μ M (24 jam) Nilai EC_{50} = 42,19 $\pm$ 3,84 μ M (48 jam) Ca^{2+} interseluler meningkat	[10]
2	Ekstrak air	<i>Citotoxicity assay</i>	5, 10 g/L	Meningkatkan persentase sitotoksitas Meningkatkan energy metabolisme (ATP dan ADP)	[15]

Tabel 3. Pemberian Rumput Lidah Ular pada Sel Lini Kanker Hep-3B dan Hep-G2

No	Bahan	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
1	Ekstrak air	<i>MTT assay</i> <i>Mouse Xenograft Study</i> <i>Western blot</i>	0, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/ml 6 g/kg BB	Viabilitas sel berkurang 20 – 60% Proliferasi sel terhambat pada fase G0/G1 dan menunda fase S	[6]
7	Ekstrak etanol	<i>Western blot</i>	25, 75, 150 μ g/ml	Viabilitas sel berkurang sekitar 15 – 65% Terjadi apoptosis sel	[12]
8	Metabolit antraquinon	<i>Caspase-3 activity assay</i> <i>Flow cytometry</i>	0, 25, 50, 75, 100 μ M	Viabilitas sel berkurang Kedua campuran menginduksi apoptosis sel	[13]

Tabel 4. Pemberian Rumput Lidah Ular pada Sel HUVEC

No	Bahan	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
1	Ekstrak etanol	<i>MTT assay</i> <i>Flow cytometry</i>	0, 1, 2, 3, 4, 5 mg/ml	Proliferasi sel terhambat melalui blockade G1 - S Angiogenesis tumor terhambat Ekspresi <i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) berkurang	[9]

Rumput lidah ular telah dikenal sebagai obat tradisional Cina yang banyak digunakan sebagai antiinflamasi dan antibakteri. Belakangan ini telah banyak dilaporkan penggunaan rumput lidah ular sebagai antikanker dalam terapi kanker hati, kanker usus, kanker paru-paru dan

kanker lainnya, namun sebagian besar mekanisme antikanker ekstrak rumput lidah ular belum diketahui¹⁶. Selain itu, ekstrak rumput lidah ular dapat meningkatkan efikasi obat antikanker seperti 5-fluorourasil⁶.

Menurunkan Viabilitas Sel

Viabilitas sel didefinisikan sebagai kemampuan bertahan suatu sel dari serangan lingkungan luar (ekstrasel) dan memulihkan kondisinya untuk melanjutkan kelangsungan hidup¹⁷. Didalam 10 artikel yang digunakan tidak dijelaskan bagaimana mekanisme rumput lidah ular menurunkan viabilitas sel. Menurunnya viabilitas sel dapat disebabkan oleh kerusakan membran sel, kerusakan enzim atau bagian sel yang lain¹⁸.

Induksi Apoptosis Sel

Sel-sel kanker ditandai dengan peningkatan jumlah sel yang tidak teratur yang diakibatkan berlebihan proliferasi sel atau kurangnya apoptosis sel¹⁹. Apoptosis dapat terjadi melalui 3 jalur yaitu jalur mitokondria, jalur retikulum endoplasma yang dimediasi Ca^{2+} dan jalur reseptor membran²⁰. Membran permeabilitas luar mitokondria (MOMP) yang dipengaruhi c-src tirosin kinase memegang kunci dalam proses regulasi apoptosis. Pemberian ekstrak rumput lidah ular menyebabkan hancurnya MOMP⁸ dan penghambatan aktivasi c-src tirosin kinase¹³.

Induksi Apoptosis Sel oleh Antraquinon

Antraquinon merupakan metabolit dari rumput lidah ular. Terdapat beberapa macam metabolit antraquinon yang

dihasilkan oleh rumput lidah ular diantaranya 2-hidroksi-3-metilantraquinon, 1-metoksi-2 hidroksiantraquinon dan lainnya²¹. Antraquinon menginduksi terjadinya apoptosis melalui jalur retikulum endoplasma yang dimediasi oleh Ca^{2+} . Peningkatan intraseluler Ca^{2+} menginduksi apoptosis dalam berbagai model kanker²².

Induksi Aktivitas Caspase

Caspases yang berasal dari keluarga sistein protease merupakan protein kunci yang memodulasi respon apoptosis. Caspase-3 merupakan protein pengeksekusi apoptosis yang diaktivasi oleh caspase-9. Pemberian ekstrak rumput lidah ular menyebabkan peningkatan aktivasi caspase-3 dan caspase-9 sehingga menginduksi terjadinya apoptosis sel⁷.

Inhibisi Proliferasi Sel

Proliferasi sel diregulasi oleh siklus sel yang terdiri dari 4 fase yaitu fase S (sintesis DNA), fase M (mitosis), fase G1 dan G2. Transisi fase G1 ke S bertanggung jawab untuk inisiasi dan penyelesaian replikasi DNA. Pemberian ekstrak rumput lidah ular menyebabkan penghambatan proliferasi sel dengan cara mencegah transisi fase G1 ke S sehingga DNA tidak tereplikasi⁸.

Regulasi Ekspresi mRNA oleh Rumput Lidah Ular

Apoptosis melalui jalur mitokondria umumnya diatur oleh Bcl-2 protein. Pada membran mitokondria terdapat protein Bcl-2 yang berikatan dengan Bax. Kompleks protein tersebut menahan sitokrom c keluar dari mitokondria pada saat protein asing datang. Pada penelitian Jiumao Lin *et al* (2010), pemberian ekstrak rumput lidah ular menurunkan ekspresi Bcl-2 mRNA⁷. Pada penelitian Minghe Lin *et al* (2012) dan Qiaoyan Cai *et al* (2012), pemberian ekstrak rumput lidah ular menurunkan ekspresi PCNA, Cyclin D1 dan CDK4 tetapi meningkatkan ekspresi p21. Cyclin D1 merupakan protein yang mengatur fase G1/S sel yang membentuk kompleks aktif dengan CDK4 untuk proliferasi sel. Protein p21 berfungsi untuk menghambat aktivasi kompleks Cyclin-CDK⁸.

Inhibisi Fosforilasi STAT3

STAT3 merupakan faktor transkripsi yang penting untuk regulasi apoptosis dan proliferasi sel. Fosforilasi STAT3 akan menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis sel. Pemberian ekstrak rumput lidah ular akan menghambat fosforilasi STAT3¹¹.

Inhibisi Angiogenesis

Angiogenesis merupakan proses fisiologis yang melibatkan pertumbuhan

pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya yang memiliki peran penting untuk penyembuhan luka, reproduksi dan perkembangan embrio. Angiogenesis telah menjadi target yang menarik bagi kemoterapi antikanker karena berperan penting dalam pertumbuhan, perkembangan dan metastasis sel tumor. Pemberian rumput lidah ular akan menghambat angiogenesis tumor dengan cara menurunkan ekspresi VEGF-A. VEGF-A merupakan faktor pertumbuhan yang mengatur proses angiogenesis tumor⁹.

SIMPULAN

Aktivitas antikanker rumput lidah ular diamati pada lima jenis sel kanker yaitu sel HT-29, sel Hep-3B, sel Hep-G2, sel MCF-7, dan sel HUVEC. Ekstrak rumput lidah ular diketahui memiliki aktivitas antikanker dengan cara mengurangi viabilitas sel, menginduksi apoptosis sel dengan cara menginduksi aktivasi caspases dan mengatur regulasi ekspresi mRNA, menghambat proliferasi sel, dan menghambat angiogenesis tumor.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berperan langsung maupun tidak langsung dalam terselesaikannya penulisan review artikel ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gennari, C.D., Castoldi and O. Sharon. 2007. Natural products with taxol-like-anti-tumor activity: synthetic approaches to eleutherobin and dictyostatin. *pure and appl. Chem*; 79(2):173-180.
2. Shoeb, M. 2006. Anticancer agents from medicinal plants. *Bangladesh J. Pharmacol*; 1:35-41.
3. Hua Xie, Yu-Xin Qin, Yun-long Zhou, Lin-Jiang Tong, Li-ping Lin, Mei-yu Geng, Wen-hu Duan and Jian Ding. 2009. GA3, a new gambogic acid derivative, exhibits potent antitumor activities in vitro via apoptosis-involved mechanisms. *Acta Pharmacologica Sinica*; 30:346–354.
4. Cunman Li, Xingya Xue, Dayong Zhou, Feifang Zhang, Qing Xu, Lingling Ren and Xinmiao Liang. 2008. Analysis of iridoid glucosides in *Hedyotis diffusa* by high performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*; 48:205-211.
5. Yu Niu and Qiu-Xia-Meng. 2013. Chemical and preclinical studies on *Hedyotis diffusa* with anticancer potential. *Journal of Asian Natural Products Research*; 15(5): 550-565.
6. Xu-Zheng Chen, Zhi-Yun Cao, Tuan-Sheng Chen, You-Quan Zhang, Zhi-Zhen Liu, Yin-Tao Su, Lian-Ming Liao and Jian Du. 2012. Water extract of *Hedyotis diffusa* Willd suppresses proliferation of human HepG2 cells and potentiates the anticancer efficacy of low-dose-5-fluorouracil by inhibiting the CDK2-E2F1 pathway. *Oncology Reports*; 28:742-748.
7. Jiumao Lin, Youqin Chen, Lihui Wei, Xuzhen Chen, Wei Xu, Zhengfeng Hong, Thomas J. Sferra and Jun Peng. 2010. *Hedyotis diffusa* Willd extract induces apoptosis via activation of the mitochondrion-dependent pathway in human colon carcinoma cells. *International Journal of Oncology*; 37:1331-1338.
8. Minghe Lin, Jiumao Lin, Lihui Wei, Wei Xu, Zhengfeng Hong, Qiaoyan Cai, Jun Peng and Dezeng Zhu. 2012. *Hedyotis diffusa* Willd extract inhibits HT-29 cell proliferation via cell cycle arrest. *Experimental and therapeutic medicine. International Journal of Oncology*; 4:307-310.
9. Jiumao Lin, Lihui Wei, Wei Xu, Zhengfeng Hong, Xianxiang Liu and Jun Peng. 2011. Effect of *Hedyotis diffusa* Willd extract on tumor angiogenesis. *Molecular medicine reports*; 4: 1283-1288.
10. Zheng Liu, Ming Liu, Miao Liu and Jianchun Li. 2010. Methyl anthraquinone from *Hedyotis diffusa* Willd induces Ca^{2+} -mediated apoptosis in human breast cancer cells. *Toxicology In Vitro*; 4:142-147.
11. Qiaoyan Cai, Jiumao Lin, Lihui Wei, Ling Zhang, Lili Wang, Youzhi Zhan, Jianwei Zeng, Wei Xu, Aling Shen, Zhenfeng Hong and Jun Peng. 2012. *Hedyotis diffusa* Willd inhibits colorectal cancer growth in vivo via inhibition of STAT3 signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci*; 13:6117-6128.
12. Hong-Zin Lee, Da-Tian Bau, Chao-Lin Kuo, Ru-Yin Tsai, Yu-Chang Chen, Yu-Hao Chang. 2011. Clarification of the phenotype characteristics and anti-tumor activity of *Hedyotis diffusa*. *The American Journal of Chinese Medicine*; 39(1):201-213.

13. Ying Shi, Chen-Hui Wang, Xing-Guo Gong. 2008. Apoptosis-inducing effects of two anthraquinones from *Hedyotis diffusa* Willd. *Biol. Pharm. Bull*; 31(6):1075-1078.
14. Jiumao Lin, Lihui Wei, Aling Shen, Qiaoyan Cai, Wei Xu, Huang Li, Youzhi Zhan, Zhenfeng Hong and Jun Peng. 2013. *Hedyotis diffusa* Willd extract suppresses sonic hedgehog signaling leading to the inhibition of colorectal cancer angiogenesis. *International Journal of Oncology*; 42:651-656.
15. Ling Binbing, Qiulin Dong, Wanpeng Sun, Deborah Michel, Rubin Jiao, Ramaswami Sammynaiken, Yijiang Zhou and Jian Yang. 2013. Evaluating the Anticancer Activity of *Hedyotis diffusa* Water Extract Against Human Breast Cancer MCF7 Cells. *The Open Natural Products Journal*; 6:1-4.
16. Liu, J. Y. Li, W. Ren and W.X. Hu. 2006. Apoptosis of HL-60 cells induced by extracts from *Narcissus tazetta* Var *chinensis*. *Cancer Letters*; 242:133–140.
17. Pratiwi. 2011. Viabilitas neutrofil yang dipapar *Streptococcus viridans* dan diinkubasi dengan minyak zaitun (*Oleum olivae*). Skripsi Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember; Halaman 31-33.
18. Harsi Kusumaningrum D., Suliantari dan Siti Nurjanah. 2006. Identifikasi prevalensi dan mekanisme pengaruh klorin terhadap viabilitas sel *Campylobacter jejuni* dalam bahan pangan. Penelitian Dasar IPB. Penelitian Dasar [85].
19. Adams J.M. and Cory S. 2007. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*; 26:1324-1337.
20. Sun, Y. and Peng, Z.L. 2009. Programmed cell death and cancer. *Postgraduate Medical Journal*; 85:134-140.
21. Ying Shi, Chen-Hui Wang, Xing-Guo Gong. 2008. Apoptosis-inducing effects of two anthraquinones from *Hedyotis diffusa* Willd. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*; 31: 1075–1078.
22. Shuw-Yuan Lin, Wan-Wen Lai, Chin-Chin Ho, Fu-Shun Yu, Guang-Wei Chen, Jai-Sing Yang, Kuo-Ching Liu, Meng-Liang Lin, Ping-ping Wu, Ming-Jen Fan and Jing-Gung Chung. 2009. Emodin induces apoptosis of human tongue squamous cancer SCC-4 cells through reactive oxygen species and mitochondria-dependent pathways. *Anticancer Research*; 29:327–335.