

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN KELADI
TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP
SEL KANKER HATI HepG2**



Oleh:

**Wahyu Nugraheni
21154451A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN KELADI
TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP
SEL KANKER HATI HepG2**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*



Oleh:

**Wahyu Nugraheni
21154451A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN SKRIPSI

Dengan judul

**UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN KELADI TIKUS
(*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP KULTUR
SEL KANKER HATI HepG2**

Oleh :
Wahyu Nugraheni
21154451A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 24 Juli 2019

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan

Prof. Dr. R.A. Octari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Dr. Wiwin Herdwiani, SF, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping

Lukito Minda Cahyo, SKG., M.PH

Penguji:

1. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.
2. Dr. Titik Sunarni, M.Si., Apt.
3. Sri Rejeki Handayani, M.Farm., Apt.
4. Lukito Minda Cahyo, SKG., M.PH

PERSEMBAHAN

HALAMAN PERSEMBAHAN



Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, yang telah memberikan kesehatan, rahmat dan hidayah, sehingga penulis masih diberikan kesempatan untuk menyelesaikan skripsi ini, sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar kesarjanaan. Walaupun jauh dari kata sempurna, namun penulis bangga telah mencapai pada titik ini, yang akhirnya skripsi ini bisa selesai diwaktu yang tepat.

Karya ini kupersembahkan untuk :

- ❖ Ayah, Ibu, Adik tercinta, kedua Mertuaku dan keluarga besar yang tak henti memberikan doa, semangat, moral dan moril serta seluruh dukungannya dalam mengerjakan skripsi.
- ❖ Suamiku yang senantiasa menemani sampai titik ini, yang selalu mendengarkan keluh kesalku dan selalu menjadi penyemangat serta selalu menggantikan posisiku saat aku tidak bisa menunaikan tugas wajibku, serta semua dukungannya dalam mengerjakan skripsi.
- ❖ Anak- anak mama Mas Abrar dan Mbak Zia, yang sudah memberikan mama banyak kelonggaran waktu dan mengijinkan mama untuk sampai ke titik ini, walaupun mama jadi sering tidak ada disamping kalian dimoment-moment penting kalian.

- ❖ Teman-teman Farmasi Rawat Inap RSSR, yang selalu aku repotkan untuk ganti jadwal dinas, sering telat datang, dan terimakasih atas motivasinya
- ❖ Tim kanker yang berjuang sama-sama dari awal sampai akhir susah senang bersama Rizky Rozahana P.S, Eka Wardanandri, Emi riski dan Adelya.
- ❖ Denkesyah 04.04.04, Rumah Sakit Slamet Riyadi, dan IFRS yang sudah memberikan saya banyak kelonggaran waktu dan kesempatan untuk saya hingga akhirnya sampai pada titik ini .
- ❖ Sahabat Saranghaeku Mbak Susi, Mbak Anis, Mbak Endang, Mbak Anita, dan Mbak Yayuk ini bukti nyata kalau kita Emak-emak hebat.
- ❖ Almamater Universitas Setia Budi Surakarta, Bangsa dan Negara

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 1 Juli 2019



Wahyu Nugraheni

KATA PENGANTAR

Tiada kalimat yang pantas terucap, selain kalimat Alhamdulillah Rabbil 'alamin, yang mana atas berkat rahmat hidayah Allah SWT yang dilimpahkan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh derajat sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Skripsi ini berjudul **“UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN KELADI TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP KULTUR SEL KANKER HATI HepG2”** Skripsi ini dapat selesai atas dukungan dari beberapa pihak, untuk itu penulis tidak lupa mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dwi Ningsih, M.Farm., Apt, selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Dr. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Si., Apt, selaku pembimbing utama yang dengan senang hati telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Lukito Mindi Cahyo, SKg., M.Ph selaku pembimbing pendamping yang dengan tulus hati telah meluangkan waktunya untuk membimbing penulis, sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Segenap Dosen, asisten dosen dan staf karyawan Universitas Setia Budi, yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat terutama dalam penyusunan skripsi ini.
7. Ayah, ibu, Adek tercinta, kedua mertuaku yang saya banggakan, yang telah memberikan dukungan do'anya serta bantuan moril maupun materil, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik.
8. Suamiku yang senantiasa menemani sampai pada titik ini, terima kasih sudah menjadi tempat keluh kesahku.

9. Anak- anak mama Mas Abrar dan Mbak Zia, yang sudah memberikan mama banyak kelonggaran waktu dan mengijinkan mama untuk sampai ke titik ini.
10. Denkesyah 04.04.04, Rumah Sakit Slamet Riyadi, dan IFRS yang sudah memberikan banyak kesempatan untuk saya sehingga akhirnya sampai pada titik ini .
11. Teman-teman S1 Farmasi yang telah banyak memberikan semangat, bantuan berupa pikiran dan informasi yang penulis perlukan dalam penyusunan penelitian ini.
12. Semua pihak yang telah membantu tersusunnya skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, meskipun penulis sudah berusaha semaksimal mungkin di dalam menyajikannya. Setiap individu mempunyai keterbatasan pengetahuan dan pengalaman, maka untuk itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini.

Akhir kata penulis berharap semoga apa yang telah penulis kemukakan akan berguna bagi penulis maupun bagi siapapun yang memanfaatkannya.

Surakarta, 1 Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tanaman Keladi Tikus (<i>Typhonium flagelliforme</i> L).....	5
1. Klasifikasi Tanaman.....	5
2. Morfologi Tanaman.....	5
3. Kandungan Tanaman.....	6
3.1 Flavonoid.....	6
3.2 Tanin. Aktifitas senyawa tanin sebagai antiproliferatif pada	6
3.3 Terpenoid.	6
3.4 Sterol.	7
4. Khasiat Tanaman.....	7
B. Simplisia.....	7
1. Pengertian.....	7
2. Tahap Pembuatan Simplisia	8

2.1 Pengumpulan Bahan Baku.....	8
2.2 Pencucian.....	8
2.3 Perajangan.....	9
2.4 Pengeringan.....	9
C. Ekstraksi.....	9
1. Pengertian Ekstraksi.....	9
2. Metode Ekstraksi.....	10
3. Pelarut.....	11
3.1 Etanol 96%.....	11
D. Kanker.....	11
1. Sifat kanker.....	13
2. Siklus Sel.....	14
3. Apoptosis.....	14
4. Kanker hepar.....	15
5. Doxorubicin.....	15
6. Sel HepG2.....	16
7. Sel Vero.....	17
8. Kultur Sel.....	18
9. Uji sitotoksik.....	18
10. Uji dengan MTT Assay.....	19
11. Uji Indeks Selektivitas.....	20
E. Landasan Teori.....	20
F. Hipotesis.....	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	22
A. Populasi dan Sampel.....	22
B. Variabel Penelitian.....	22
1. Identifikasi Variabel Utama.....	22
2. Klasifikasi Variabel Utama.....	22
3. Definisi operasional variabel utama.....	23
C. Alat dan Bahan.....	23
1. Alat.....	23
2. Bahan.....	24
D. Jalannya Penelitian.....	24
1. Identifikasi Tanaman Keladi Tikus.....	24
2. <i>Ethical Clearance</i>	24
3. Pembuatan Serbuk Tanaman dan Ekstrak Tanaman Keladi Tikus.....	24
3.1 Pembuatan serbuk tanaman keladi tikus.....	24
3.2 Pemeriksaan Organoleptis Serbuk Tanaman Keladi Tikus.....	25
4. Penetapan Susut Pengeringan.....	25
5. Penetapan Kadar Air.....	25
6. Pembuatan Ekstrak Etanolik Tanaman Keladi Tikus.....	25
7. Pengujian kandungan senyawa kimia serbuk, ekstrak tanaman keladi tikus.....	26

7.1	Identifikasi flavanoid.....	26
7.2	Identifikasi alkaloid.....	26
7.3	Identifikasi tanin.....	26
7.4	Identifikasi Steroid dan Terpenoid.....	27
8.	Uji Antikanker dengan Metode MTT.....	27
9.	Pembuatan Reagen	27
9.1	Pembuatan Media (Dulbeco's Modified Eagle's Medium).....	27
9.2	Pembuatan PBS (<i>Phospat Buffer Saline</i>).	28
9.3	Tripsin.	28
10.	Pembuatan Sampel Uji.	28
11.	Preparasi Sel HepG2	28
12.	Pemanenan dan Perhitungan Sel HepG2.....	29
13.	Uji Sitotoksik.....	30
E.	Analisis Data	30
1.	Analisis Uji sitotoksik	30
1.1	Uji sitotoksik.	30
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	34
1.	Determinasi tanaman keladi tikus	34
2.	Ethical clearance.....	34
3.	Pengumpulan, pengeringan bahan, dan pembuatan serbuk.....	34
4.	Hasil Karakterisasi Tanaman Keladi Tikus.....	35
4.1	Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk.....	35
4.2	Hasil penetapan kadar air serbuk tanaman keladi tikus ...	35
5.	Pembuatan ekstrak etanol tanaman keladi tikus.....	37
6.	Hasil identifikasi kandungan kimia.	38
7.	Uji sitotoksik	38
8.	Uji selektivitas ekstrak etanol tanaman keladi tikus dan doxorubicin dengan sel vero.....	40
9.	Uji Sitotoksik Ekstrak Etanolik Tanaman Keladi Tikus.	41
10.	Uji sitotoksik doxorubicin	45
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	48
A.	Kesimpulan.....	48
B.	Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman Keladi Tikus <i>Typhonium flagelliforme</i> L.....	5
Gambar 2. Estimasi Prosentase Kasus Baru dan Kematian Akibat Kanker pada Penduduk di Dunia Tahun 2012.....	12
Gambar 3. Proporsi Faktor Risiko Penyakit Kanker pada Penduduk di Indonesia menurut Kelompok Umur, Tahun 2013	13
Gambar 4. Struktur Kimia Doxorubicin	16
Gambar 5. Morfologi HepG2 Cell.....	17
Gambar 6. Reaksi Reduksi MTT Menjadi Formazan (Mosmann, 1983).....	19
Gambar 7. Skema uji sitotoksik ekstrak etanol tanaman keladi tikus (<i>Typhonium flagelliforme</i>)	32
Gambar 8. Skema Uji sitotoksik Berdasarkan Prosedur yang Terdapat Dalam CCRC	33
Gambar 9. Morfologi sel HepG2 dan sel Vero dilihat dengan mikroskop inverted perbesaran 40. Gambar A(morfologi sel kanker hati HepG2 yang masih hidup), gambar B (morfologi sel vero).	39
Gambar 10. Grafik yang menggambarkan hasil log konsentrasi dan % viabilitas sel pada ekstrak etanol tanaman keladi tikus terhadap sel kanker hati HepG2.....	43
Gambar 11. Morfologi Sel Kanker hati HepG2 sebelum dan sesudah perlakuan tunggal dengan ekstrak etanolik tanaman keladi tikus. (a) Sel kankerhati HepG2 tanpa perlakuan atau sebagai kontrol sel. (b) Sel kanker hati HepG2 dengan perlakuan ekstrak etanol tanaman keladi tikus konsentrasi 1000 µg/ml. (c) Sel dengan perlakuan ekstrak etanolik tanaman keladi tikus konsentrasi 31,25 µg/ml mengalami perubahan morfologi.	44
Gambar 12. Grafik yang menggambarkan hasil log konsentrasi dan viabilitas sel pada Doxorubicin terhadap sel kanker hati HepG2.....	45
Gambar 13. Morfologi Sel Kanker Hati HepG2 sebelum dan sesudah perlakuan dengan Doxorubicin tunggal. (a) Sel kanker hati HepG2 tanpa perlakuan atau sebagai kontrol sel. (b) Sel kanker hati HepG2 dengan perlakuan Doxorubicin konsentrasi 2 µg. (c) sel dengan perlakuan Doxorubicin konsentrasi 0,03125µg.	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil perhitungan rendemen tanaman keladi tikus.....	35
Tabel 2. Hasil pemeriksaan organoleptis serbuk tanaman keladi tikus.	35
Tabel 3. Hasil penetapan kadar air serbuk tanaman keladi tikus.....	36
Tabel 4. Hasil penetapan susut pengeringan pada serbuk tanaman keladi tikus	36
Tabel 5. Hasil perhitungan rendemen ekstrak etanol tanaman keladi tikus.	37
Tabel 6. Hasil pemeriksaan organoleptis ekstrak etanol tanaman keladi tikus.	38
Tabel 7. Hasil analisis kandungan senyawa kimia ekstrak etanol tanaman keladi tikus secara kualitatif	38
Tabel 8. Selektivitas ekstrak terhadap sel vero.....	41
Tabel 9. Selektivitas doxorubicin terhadap sel vero	41
Tabel 10. Hasil Uji sitotoksik Tunggal Ekstrak Etanolik Tanaman Keladi Tikus terhadap sel kanker HepG2.	42
Tabel 11. Hasil Uji sitotoksik Doxorubicin terhadap Sel HepG2	45

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Surat Hasil Determinasi	54
Lampiran 2. Surat Ethical Clearance.....	55
Lampiran 3. Perhitungan rendemen	56
Lampiran 4. Hasil penetapan kadar air serbuk tanaman keladi tikus dengan sterling bidweell.....	56
Lampiran 5. Perhitungan susut pengeringan serbuk tanaman keladi tikus dengan moisture balance.....	57
Lampiran 6. Ekstrak Tanaman Keladi tikus	58
Lampiran 7. Perhitungan Sel, Seri konsentrasi Ekstrak Etanolik tanaman keladi tikus, dan Seri Konsentrasi Doxorubicin, Uji Sitotoksik Perlakuan Tunggal	59
Lampiran 8. Penentuan nilai IC ₅₀ Ekstrak etanol tanaman keladi tikus pada sel kanker hati HepG2.....	64
Lampiran 9. Perhitungan IC ₅₀ Doxorubicin perlakuan tunggal terhadap sel kanker hati HepG2.	67
Lampiran 10. Perhitungan IC ₅₀ tanaman keladi tikus terhadap sel kanker vero.	68

DAFTAR SINGKATAN

ATP	=	<i>Adenosine Tri Phosphate</i>
CCRC	=	<i>Cancer Chemoprevention Research Center</i>
CI	=	<i>Combination Index</i>
DMSO	=	<i>Dimetil Sulfoksida</i>
DNA	=	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	=	<i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>
EETKD	=	<i>Ekstrak Etanolik Tanaman Keladi Tikus</i>
ELISA	=	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
Enzim topoisomerase	=	<i>Enzim ini adalah enzim yang diperlukan oleh sel kanker untuk membelah diri dan tumbuh.</i>
FBS	=	<i>Fetal Bovine Serum</i>
5 FU	=	<i>5 Flourouracil</i>
HCL	=	<i>Hidrogen Chloridum</i>
HepG2	=	<i>Hepatoma Gap 2</i>
IC ₅₀	=	<i>Inhibitory Concentration 50%</i>
MTT	=	<i>3-(4,5-dimethyl thiazol-2-il (-2,5-diphenyl tetrazolium</i>
OD	=	<i>Optical Density</i>
P53	=	<i>Protein 53</i>
PBS	=	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PgP	=	<i>Permeability glycoprotein</i>
DMEM	=	<i>Dulbeco's Modified Eagle's Medium</i>
SDS	=	<i>Sodium Dodecyl Sulphate</i>
KS	=	<i>Kontrol Sel</i>
KM	=	<i>Kontrol Media</i>
PENSTREP	=	<i>Penicillin - Streptomycin</i>
NADPH	=	<i>Nikotinamide adenin dinukleotida fosfat</i>
Cardiomyopathy	=	<i>Sekumpulan kelainan otot jantung dan seringkali berakhir dengan gagal jantung</i>
Congestive heart failure	=	<i>Kegagalan jantung dalam memompa pasokan darah yang dibutuhkan tubuh</i>
In vitro	=	<i>Kultur suatu sel, jaringan, atau bagian organ tertentu di laboratorium</i>

INTISARI

NUGRAHENI W., 2019 “UJI AKTIVITAS SITOTOKSIK EKSTRAK ETANOL TANAMAN KELADI TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) TERHADAP KULTUR SEL KANKER HATI HepG2” SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKATA.

Berdasarkan estimasi Globocan (2012) kanker hati merupakan penyebab kematian peringkat keempat sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan. Di Indonesia banyak sekali jenis tanaman yang dapat digunakan sebagai obat antikanker, dan salah satunya adalah tanaman keladi tikus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak tanaman keladi tikus terhadap sel kanker hati HepG2 dan untuk mengetahui indeks selektivitas terhadap sel vero.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium. Tanaman keladi tikus diekstrak dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Uji aktifitas sitotoksik ekstrak etanolik tanaman keladi tikus terhadap sel kanker hati HepG2 dilakukan dengan metode MTT (*Microculture Tetrazolium Technique*) assay, dengan seri konsentrasi 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6 µg/ml sedangkan kontrol positif menggunakan Doxorubicin seri konsentrasi yaitu 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,03125 µg/ml.

Analisis data dilakukan menggunakan regresi linier antara persentase sel hidup dan log konsentrasi untuk memperoleh nilai IC₅₀. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanolik tanaman keladi tikus (EETKD) memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker hati HepG2 dengan nilai IC₅₀ sebesar 136,7 µg/ml.

Kata kunci : Ekstrak Etanolik Tanaman Keladi Tikus, Doxorubicin, Sitotoksik, Sel HepG2

ABSTRACT

NUGRAHENI, W., 2019 TEST OF SITOTOXIC ACTIVITY EXTRACT HERBA ETANOL KELADI TIKUS (*Typhonium flagelliforme*) ON LIVER CANCER CELLS HepG2, SKRIPSI, FACULTAS PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Based on estimation of Globacan (2012) liver cancer is the fourth leading cause of death that often occurs in men rather than women. In Indonesia there are many herbs that potentially as anticancer, one wick keladi tikus herba. Cytotoxic activities on hepar cancer cells HepG2 have been found in the ethanolic extract of keladi tikus herba. The purpose of this research is to know the of ethanolic extract of keladi tikus herba on hepar cancer HepG2.

This type of research was laboratory experimental. The keladi tikus herba was extracted by maceration method using 96 % ethanol solvent. The cytotoxic test of ethanolic extract with Doxorubicin against hepar cancer cell HepG2 was done by MTT assay methode with a concentration series of 1000; 500; 250; 125; 62.5; 31.2; 15.6 $\mu\text{g} / \text{ml}$ while in the positive control using the concentration series namely 2; 1; 0.5; 0.25; 0.125; 0.0625; 0.03125 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Data analysis was performed using linier regrestion between live cell percentage and log concentration to obtain IC_{50} value. The results showed that ethanolic extract of keladi tikus herba had cytotoxic effect shown by IC_{50} value of 136,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Keywords: Ethanolic Extract Kelaadi Tikus Herba, Doxorubicin, Cytotoxic, Cell HePG2.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit kanker adalah salah satu penyakit yang tidak asing lagi bagi kita, di Indonesia sendiri penyakit kanker menempati peringkat ke-2 dari penyebab kematian, setelah penyakit kardiovaskular, dengan sekitar 190.000 penderita baru per tahun dan seperlima diantaranya meninggal. Kanker merupakan penyakit keganasan yang bisa menyebabkan kematian pada penderitanya karena sel kanker merusak sel sehat lain. Sel kanker adalah sel normal yang mengalami mutasi atau perubahan genetik dan tumbuh tanpa terkontrol dengan sel tubuh yang lain. Proses pembentukan kanker (karsiogenesis) merupakan kejadian yang somatik dan sejak lama diduga disebabkan karena akumulasi perubahan genetik yang menyebabkan perubahan dalam pengaturan kontrol normal sel. Perubahan genetik dapat berupa aktivasi protoonkogen atau inaktivasi gen penekan tumor yang dapat memicu pembentukan tumor (Nurhayati *et al.* 2006).

Kanker dapat menimpa semua orang, pada setiap bagian tubuh, dan pada semua golongan umur. Umumnya sebelum kanker meluas atau merusak jaringan disekitarnya, penderita tidak merasakan adanya keluhan ataupun gejala. Bila sudah timbul keluhan atau gejala, biasanya penyakitnya sudah memasuki stadium lanjut .

Faktor penyebab penyakit kanker sampai sekarang belum diketahui dengan pasti, karsinogen pada umumnya diartikan sebagai penyebab kanker, berikut antara lain yang diduga sebagai pencetus dan meningkatkan risiko antara lain, hormon, virus, perubahan gaya hidup, kebiasaan merokok, mengkonsumsi makanan seperti *fast food*, penggunaan bahan pengawet, konsumsi makanan tinggi lemak dan zat warna, pencemaran udara akibat industri dan penipisan lapisan ozon.

Pengobatan kanker melalui kemoterapi yang digunakan dengan tujuan untuk menghentikan pertumbuhan dan mencegah penyebaran sel kanker (Katzung 2010). Mekanisme kerja obat kemoterapi tidak bersifat selektif, dikarenakan tidak

hanya sel kanker yang terbunuh tetapi juga sel normal yang bersifat aktif juga ikut terkena pengaruhnya, dan yang tidak bisa dihindari dalam proses kemoterapi adalah efek samping yang tidak sedikit, seperti kerontokan pada rambut, mual, muntah dan jumlah sel darah yang menurun, serta adanya resistensi terhadap obat kemoterapi yang dapat mempengaruhi efikasi obat, oleh karena itu sekarang berkembanglah pencarian bahan-bahan alami sebagai agen kemopreventif baru, dan diharapkan mampu mengatasi dan mengurangi efek samping pengobatan kemoterapi.

Salah satu obat yang digunakan sebagai obat antikanker adalah Doxorubicin. Obat Doxorubicin merupakan golongan antibiotik anthracycline, dan menjadi salah satu obat kemoterapi untuk berbagai jenis kanker. Doxorubicin memiliki efek pada leukimia, kanker payudara, kanker ovarium dan kanker hati. Penggunaan doxorubicin dalam jangka panjang menyebabkan efek samping yang bersifat ireversibel, antara lain *cardiomyopathy* dan *congestive heart failure* (Han *et al*, 2008). Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Malaysia tentang keladi tikus (*Typhonium flagelliforme*(Lodd.) tanaman ini dapat mengurangi keluhan rasa sakit, menghambat terjadinya metastase atau penyebaran sel kanker, menekan efek negatif dari pengobatan kanker. Kandungan tanaman keladi tikus yang memiliki efek antikanker adalah triterpenoid, alkaloid, polifenol (Medawati A, *et al*, 2012), Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mankaran (2011) menyebutkan bahwa tanaman keladi tikus memiliki kandungan senyawa antara lain alkaloid, flavanoid, terpenoid, dan steroid. Alkaloid dan flavanoid merupakan senyawa terbesar yang terkandung dalam keladi tikus. Menurut Lucie widowati (2009), senyawa flavanoid dan terpenoid inilah yang mempunyai aktifitas antikanker terhadap sel MCF-7, menurut Da'i Muhammad *et al*, (2007) tanaman keladi tikus berpotensi terhadap sel hela, sedangkan menurut Mohan (2008) senyawa aktif yang diduga sebagai antikanker adalah senyawa fenol dari golongan polifenol. Umbi keladi tikus dapat menghambat proliferasi pada sel kanker MCF-7(Harfia, 2006).

Penggunaan doxorubicin yang terus menerus dapat menunjukkan penurunan efikasi pada terapi kanker, hal ini dikarenakan adanya resistensi terhadap obat,

kemoterapi dengan suatu bahan alam yang memiliki aktivitas sebagai agen kemopreventif dan salah satunya dengan tanaman keladi tikus dari spesies *Typhonium flagelliforme* telah lama dikenal sebagai bahan obat tradisional yang ampuh dalam melawan sel kanker.

Salah satu parameter yang digunakan untuk mengetahui suatu tanaman memiliki sifat sebagai agen kemopreventif adalah nilai IC_{50} . Beberapa hasil penelitian antikanker terdahulu dengan menggunakan daun keladi tikus sebagai bahan alam diantaranya (Widowati *et al.* 2009) menunjukkan nilai IC_{50} 89,15 $\mu\text{g/mL}$ secara *in vitro* pada sel kanker payudara *MCF -7*, sedangkan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Da'i Muhammad *et al.*, (2007) terhadap sel kanker *Hela* ekstrak etanol keladi tikus mempunyai nilai IC_{50} 147,77 $\mu\text{g/mL}$, dan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Farida *et al.*, (2010) tanaman keladi tikus mempunyai nilai IC_{50} 32,50 $\mu\text{g/mL}$ terhadap sel kanker hela, berdasarkan data inilah dapat disimpulkan bahwa tanaman keladi tikus berpotensi sebagai agen sitotoksik dari bahan alam, sedangkan berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya nilai IC_{50} dari doxorubicin terhadap sel kanker payudara T47D yaitu 0,9 $\mu\text{g/mL}$. Atas dasar inilah penelitian untuk mencari agen sitotoksik sangat perlu dikembangkan untuk melihat efektifitas tanaman keladi tikus pada sel kanker yang lain, dan indeks selektivitasnya terhadap sel vero. Sel HepG2 adalah salah satu model sel kanker liver yang termutasi pada yang termutasi pada *p53*, namun adanya *p21* yang normal memungkinkan terjadinya penghentian daur sel (Churiyah *et al.*, 2018)).

Uji sitotoksik dilakukan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 96% tanaman keladi tikus dalam menghambat sel kanker hati HepG2 berdasarkan perolehan nilai IC_{50} , dengan Doxorubicin sebagai kontrol positif .

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka rumusan masalah penelitian ini adalah:

Apakah ekstrak etanolik semua bagian tanaman baik daun, batang dan umbi keladi tikus mampu menghasilkan efek sitotoksik terhadap sel kanker hati HepG2.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah ekstrak etanolik tanaman keladi tikus mampu menghasilkan efek sitotoksik pada sel hepar HepG2 berdasarkan nilai IC_{50} yang diperoleh.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini memberikan informasi dasar tentang potensi sitotoksik ekstrak etanolik tanaman keladi tikus pada sel kanker hepar HepG2 untuk dapat dikembangkan pada penelitian selanjutnya.,

Kedua, memberikan tambahan kontribusi informasi ilmiah tentang hasil penelitian sitotoksik untuk dapat dikembangkan pada penelitian selanjutnya.