

Penelitian Asli

Efek Ekstrak Daun Teh Hijau Terhadap Proliferasi Dan Siklus Pada Sel Kanker HSC-3

Daris Agil Widjaya¹, Much Restu Syamsul Hadi¹, Ety Widayanti¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI, DKI Jakarta, Indonesia

*Korespondensi: daris.agil@students.yarsi.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Karsinoma sel skuamosa rongga mulut, termasuk kanker lidah, masih memiliki luaran klinis yang kurang baik dan terapi konvensional dapat menimbulkan efek samping. Teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung polifenol (terutama EGCG) yang berpotensi sebagai agen antikanker. Penelitian ini menilai efek ekstrak daun teh hijau terhadap proliferasi dan siklus sel

Metode: Penelitian eksperimental in vitro menggunakan sel HSC-3. Kelompok proliferasi: DMEM (kontrol), cisplatin 15 μM (kontrol positif), dan ekstrak teh hijau 160, 320, 640, 960 $\mu\text{g/mL}$; pengukuran dengan MTT assay. Siklus sel dianalisis menggunakan flow cytometry (PI) pada cisplatin, DMEM, dan ekstrak 40, 80, 100, 160 $\mu\text{g/mL}$. Analisis statistik menggunakan One-Way ANOVA dan uji lanjut Tukey ($p < 0,05$).

Hasil: Rata-rata proliferasi DMEM 31.432 dan cisplatin 24.604. Ekstrak teh hijau menunjukkan perubahan proliferasi: 160 $\mu\text{g/mL}$ 37.384; 320 $\mu\text{g/mL}$ 30.346; 640 $\mu\text{g/mL}$ 6.124; 960 $\mu\text{g/mL}$ 608. ANOVA proliferasi signifikan ($F=501,241$; $p=0,000$). Distribusi siklus sel menunjukkan proporsi G0/G1 meningkat pada 160 $\mu\text{g/mL}$ (58,5%) dibanding 40 $\mu\text{g/mL}$ (31,8%), namun ANOVA siklus sel tidak signifikan ($F=1,624$; $p=0,228$).

Pembahasan: Ekstrak teh hijau bersifat dose-dependent dalam menekan proliferasi sel HSC-3, dengan efek paling kuat pada 640–960 $\mu\text{g/mL}$. Perubahan pola siklus sel cenderung mengarah ke peningkatan G0/G1, tetapi belum bermakna secara statistik.

Simpulan: Ekstrak daun teh hijau menurunkan proliferasi sel HSC-3 secara signifikan, namun tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada distribusi siklus sel.

Kata kunci: *Camellia sinensis*, teh hijau, HSC-3, proliferasi, siklus sel.

The Effect of Green Tea Leaf Extract on Proliferation and Cell Cycle in HSC-3 Cancer Cells

Abstract

Background: Oral squamous cell carcinoma, including tongue cancer, remains challenging to treat, and conventional therapies may cause substantial adverse effects. Green tea (*Camellia sinensis*) contains polyphenols, particularly epigallocatechin gallate (EGCG), with reported anticancer activity. This study evaluated the effects of green tea leaf extract on HSC-3 tongue cancer cell proliferation and cell cycle. **Methods:** An *in vitro* experimental study was conducted using HSC-3 cells. Proliferation was assessed by MTT assay in groups: DMEM (negative control), cisplatin 15 μ M (positive control), and green tea extract at 160, 320, 640, and 960 μ g/mL. Cell cycle distribution was analyzed by flow cytometry (propidium iodide) in DMEM, cisplatin, and extract at 40, 80, 100, and 160 μ g/mL. Data were analyzed using One-Way ANOVA and Tukey post hoc ($p < 0.05$). **Results:** Mean proliferation was 31,432 (DMEM) and 24,604 (cisplatin). Green tea extract showed: 37,384 (160 μ g/mL), 30,346 (320 μ g/mL), 6,124 (640 μ g/mL), and 608 (960 μ g/mL). Proliferation differed significantly among groups ($F = 501.241$; $p = 0.000$). G0/G1 increased to 58.5% at 160 μ g/mL (vs 31.8% at 40 μ g/mL), but overall cell-cycle differences were not significant ($F = 1.624$; $p = 0.228$). **Discussion:** The extract produced a dose-dependent antiproliferative effect, most pronounced at 640–960 μ g/mL. Although a descriptive trend toward G0/G1 accumulation was observed, the lack of statistical significance suggests the exposure conditions or active-compound levels may have been insufficient to induce consistent cell-cycle arrest in HSC-3 cells. **Conclusion:** Green tea leaf extract significantly inhibits HSC-3 cell proliferation but does not significantly alter overall cell-cycle distribution.

Keywords: *Camellia sinensis*, green tea extract, HSC-3, proliferation, cell cycle.

1. PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa oral (Oral Squamous Cell Carcinoma/OSCC) merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada rongga mulut dan sebagian besar menyerang lidah.^{1,2} Secara global, insidensi kanker mulut mencapai lebih dari 300.000 kasus per tahun dengan

angka kematian sekitar 140.000 kasus.³ Di Indonesia, kanker lidah tergolong relatif jarang dengan insidensi sekitar 14% dari seluruh kasus kanker yang dirawat.²

Kanker lidah lebih sering terjadi pada usia di atas 40 tahun dan dua kali lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan. Faktor

risiko utama meliputi penggunaan tembakau, konsumsi alkohol jangka panjang, infeksi HPV, serta kebersihan rongga mulut yang buruk.²

Penatalaksanaan OSCC meliputi pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi, namun terapi tersebut sering menimbulkan efek samping signifikan serta biaya tinggi.³ Meskipun kualitas hidup pasien meningkat, angka kelangsungan hidup lima tahun masih di bawah 50%.⁴ Hal ini menunjukkan perlunya pendekatan baru dalam penelitian dan terapi OSCC, termasuk pemanfaatan bahan alam seperti teh hijau (*Camellia sinensis*).

Teh hijau mengandung polifenol utama epigallocatechin gallate (EGCG) yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiproliferasi.⁵ Penelitian menunjukkan bahwa EGCG 50 μM mampu menurunkan proliferasi dan menghambat invasi sel HSC-3.⁶ Selain itu, EGCG juga dilaporkan menginduksi penghentian siklus sel pada fase G1 pada sel HSC-3.⁷

2. METODE

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vitro* menggunakan sel kanker HSC-3 yang dikultur dalam medium DMEM lengkap dan diinkubasi pada 37°C dengan 5% CO₂. Uji proliferasi terdiri dari kelompok

kontrol negatif (DMEM), kontrol positif cisplatin 15 μM , serta ekstrak teh hijau konsentrasi 160, 320, 640, dan 960 $\mu\text{g/mL}$. Proliferasi diukur dengan metode MTT assay pada panjang gelombang 570 nm. Analisis siklus sel meliputi kelompok DMEM, cisplatin 15 μM , serta ekstrak 40, 80, 100, dan 160 $\mu\text{g/mL}$, menggunakan flow cytometry dengan pewarnaan propidium iodide (PI) untuk menilai distribusi fase G0/G1, S, dan G2/M. Data dianalisis menggunakan One-Way ANOVA dan uji lanjut Tukey dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

3. HASIL

3.1 PROLIFERASI SEL HSC-3

Rerata hasil uji proliferasi sel ditampilkan pada Tabel 1, sedangkan visualisasi perbandingan antar kelompok ditunjukkan pada Gambar 1. Terlihat adanya penurunan proliferasi yang semakin besar seiring peningkatan konsentrasi ekstrak teh hijau, terutama pada konsentrasi 640 dan 960 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan kontrol. Uji statistik menggunakan One-Way ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$), yang menandakan perlakuan ekstrak berpengaruh terhadap proliferasi sel HSC-3.

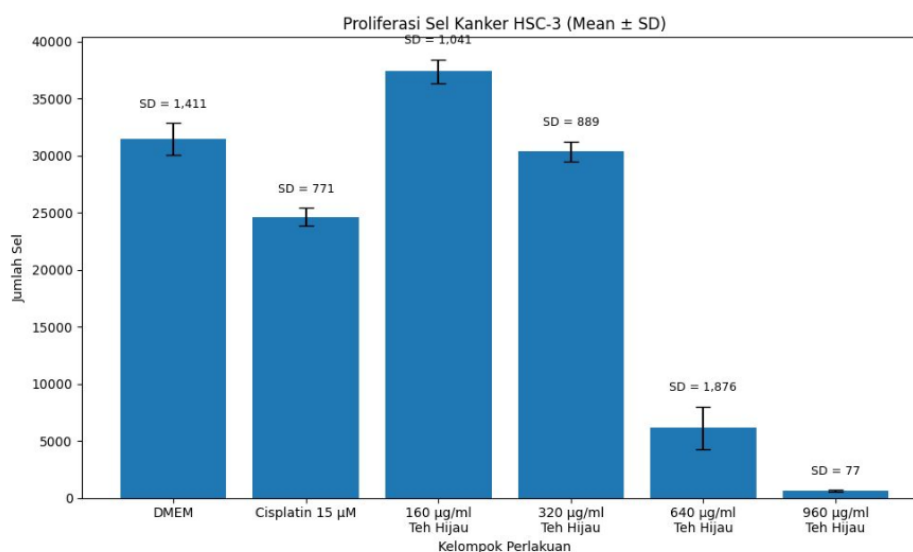
Tabel 1 Hasil Uji Proliferasi Sel Kanker HSC-3

Kelompok	Ulangan	Hasil	Rata-Rata
160 ug/ml Teh Hijau	1	38343,3	37384,444
	2	37533,3	
	3	36276,7	
320 ug/ml Teh Hijau	1	30793,3	30346,667
	2	30923,3	
	3	29323,3	
640 ug/ml Teh Hijau	1	8156,67	6124,4445
	2	4460	
	3	5756,67	
960 ug/ml Teh Hijau	1	523,334	608,88893
	2	630	
	3	673,333	
DMEM	1	32370	31432,221
	2	32116,7	
	3	29810	
Cisplatin 15 uM	1	25430	24604,444
	2	24480	
	3	23903,3	

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau menurunkan proliferasi sel HSC-3 secara konsentrasi-bergantung (*dose-dependent*). Penurunan paling

signifikan terjadi pada konsentrasi 640 dan 960 µg/mL dibandingkan kontrol DMEM dan cisplatin, menunjukkan efek antiproliferatif yang kuat pada dosis tinggi.

Gambar 1. Proliferasi Sel Kanker HSC 3 pada Semua Kelompok Perlakuan



3.2 SIKLUS SEL

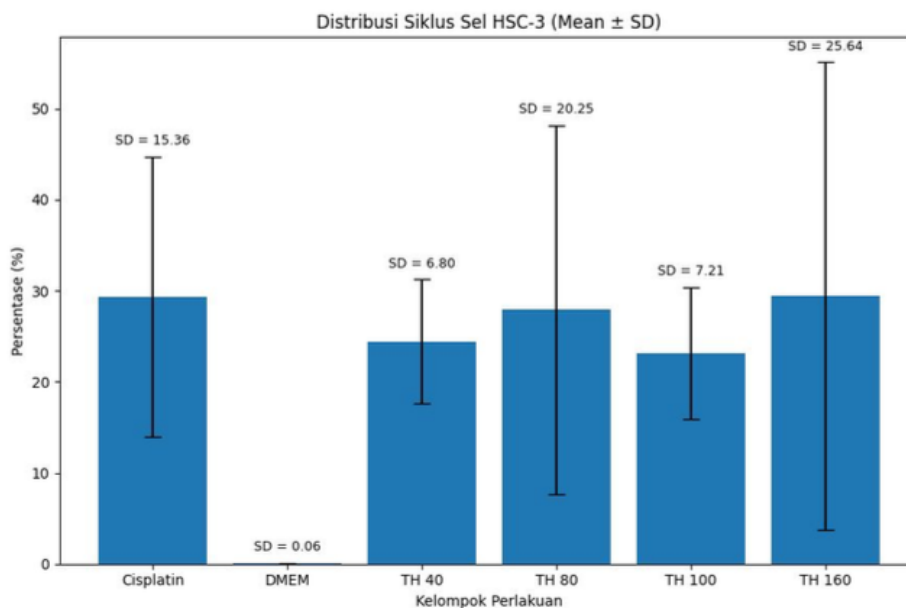
Distribusi siklus sel dianalisis menggunakan flow cytometry dengan pewarnaan propidium iodide (PI). Tabel 2. Menunjukkan Hasil uji siklus sel. Gambar 2. menunjukkan rerata (Mean ± SD) distribusi siklus sel HSC-3 pada setiap kelompok perlakuan. Terlihat adanya variasi antar kelompok, dengan nilai rerata lebih tinggi pada cisplatin serta ekstrak 80 dan 160 µg/mL, sedangkan kelompok DMEM menunjukkan nilai terendah. Hasil uji One-Way

ANOVA menunjukkan nilai F = 1.624 dengan p = 0.228 (p > 0.05), yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan. Kelompok cisplatin menunjukkan distribusi fase G0/G1 sebesar 47.10%, fase S 20.20%, dan fase G2/M 20.80%. Pada kelompok ekstrak teh hijau, konsentrasi 80 µg/mL menunjukkan fase G0/G1 sebesar 50.40% dan konsentrasi 160 µg/mL sebesar 58.50%. Namun distribusi fase S dan G2/M tidak menunjukkan pola perubahan yang konsisten.

Tabel 2. Hasil Uji Siklus Sel Kanker HSC-3

Kelompok	Fase	Hasil (%)
Cisplatin	G0/G1	47.10
	S	20.20
	G2/M	20.80
DMEM	G0/G1	0.10
	S	0.10
	G2/M	0.00
Teh Hijau 40	G0/G1	31.80
	S	23.10
	G2/M	18.40
Teh Hijau 80	G0/G1	50.40
	S	11.10
	G2/M	22.30
Teh Hijau 100	G0/G1	23.50
	S	30.20
	G2/M	15.80
Teh Hijau 160	G0/G1	58.50
	S	10.00
	G2/M	19.80

Gambar 2. Siklus Sel Kanker HSC 3 Pada Semua Kelompok Perlakuan



4. PEMBAHASAN

4.1 Pengaruh Ekstrak Daun Teh Hijau terhadap Proliferasi Sel

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun teh hijau berpengaruh signifikan terhadap proliferasi sel HSC-3. Peningkatan konsentrasi ekstrak diikuti penurunan proliferasi secara konsisten, dengan penurunan paling tajam pada 640 dan 960 µg/mL. Pola ini menunjukkan efek antiproliferasi yang bersifat *dose-dependent*. Uji ANOVA menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$), dan uji lanjut Tukey memperlihatkan bahwa setiap kenaikan dosis memberikan penurunan proliferasi yang

signifikan. Secara biologis, efek ini sejalan dengan aktivitas epigallocatechin-3-gallate (EGCG), komponen utama teh hijau. EGCG diketahui menginduksi apoptosis melalui peningkatan Bax dan penurunan Bcl-2.⁸ Selain itu, EGCG menghambat aktivitas cyclin-dependent kinases (CDKs).⁹ EGCG juga menekan faktor transkripsi NF-κB dan AP-1.¹⁰ Efek antiangiogenik juga dilaporkan pada berbagai sel kanker.¹¹ Selain itu, EGCG dapat menghambat jalur MAPK/ERK dan PI3K/Akt.¹²

4.2 Pengaruh Ekstrak Daun Teh Hijau terhadap Siklus Sel

Pemberian ekstrak teh hijau (40–160 µg/mL) tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap distribusi fase siklus sel ($p > 0,05$). Meskipun terdapat kecenderungan peningkatan fase G0/G1 pada konsentrasi tertentu, perubahan tersebut tidak bermakna secara statistik. Penghambatan siklus sel umumnya terjadi melalui regulasi protein seperti cyclin, CDK, p21, dan p27.¹³ EGCG dalam beberapa studi dilaporkan mampu menginduksi *cell cycle arrest* melalui penurunan cyclin D1 dan CDK4.^{14,15} Namun, pada penelitian ini efek tersebut belum terlihat signifikan. Ketidaksignifikanan ini dapat disebabkan oleh konsentrasi EGCG yang belum optimal, stabilitas senyawa yang rendah.¹⁶ Karakter agresif sel HSC-3 juga dapat memengaruhi respons terhadap perlakuan.¹⁷ Selain itu, aktivasi jalur survival seperti PI3K/Akt dan MAPK dapat menetralkan efek ekstrak.¹⁸

4.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu tidak dilakukan standarisasi kadar EGCG sehingga potensi biologis ekstrak belum pasti, serta

kemungkinan dosis dan durasi paparan belum optimal. Analisis molekuler terhadap protein regulator siklus sel juga tidak dilakukan sehingga mekanisme kerja belum dapat dijelaskan secara mendalam.

5. SIMPULAN

Ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis*) terbukti memiliki efek antiproliferatif yang signifikan terhadap sel kanker HSC-3 secara *in vitro*, dengan pola penurunan proliferasi yang bersifat dose-dependent. Konsentrasi tinggi menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel yang lebih kuat dibandingkan konsentrasi rendah. Namun, ekstrak teh hijau tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap distribusi siklus sel. Dengan demikian, ekstrak daun teh hijau berpotensi sebagai agen pendukung terapi kanker rongga mulut melalui mekanisme penghambatan proliferasi sel, meskipun diperlukan penelitian lanjutan untuk mengkaji mekanisme molekuler yang lebih spesifik.

6. SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan melakukan standarisasi kadar EGCG, menggunakan variasi dosis dan durasi paparan yang lebih luas, serta menambahkan analisis molekuler untuk

mengklarifikasi mekanisme kerja. Selain itu, penggunaan lebih dari satu lini sel dan peningkatan jumlah replikasi perlu dilakukan untuk memperkuat validitas hasil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Safitri D, Prasetyo EP, Widyastuti R. Karakteristik klinis karsinoma sel skuamosa rongga mulut pada pasien di rumah sakit rujukan. *J Kedokt Gigi Indones*. 2016;7(2):85–91.
2. Suharto DN. Analisis kasus kanker lidah dalam konteks asuhan keperawatan dengan pendekatan comfort theory model. *Poltekita J Ilmu Kesehat*. 2020;12(2):88–94.
3. Komariah K, Ageng A, Kusuma I. Efek kombinasi asam valproat dan nano kitosan terhadap viabilitas dan sitotoksisitas sel kanker lidah (HSC-3). *Pros Semin Nas Pakar*. 2019:1–7.
4. Puteri. Potensi pendekatan biomolekuler dalam terapi OSCC. 2024.
5. Novilla A, Khairinisa G, Rihibiha DD, Syahrian H, Shabri S. Sitotoksisitas ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap sel makrofag RAW 264.7. *Metamorfosa J Biol Sci*. 2023;10(1):23.
6. Kato K, Long NK, Makita H, Toida M, Yamashita T, Hatakeyama D, et al. Effects of green tea polyphenol on methylation status of RECK gene and cancer cell invasion in oral squamous cell carcinoma cells. *Br J Cancer*. 2008;99(4):647–654.
7. Yoshimura H, Yoshida H, Matsuda S, Ryoke T, Ohta K, Ohmori M, et al. The therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate against human oral squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1139–1148.
8. Chen D, Milacic V, Chen MS, Wan SB, Lam WH, Huo C, et al. Green tea and cancer prevention: molecular targets and signaling pathways. *Chin J Cancer*. 2013;32(8):1–15.
9. Khan N, Mukhtar H. Tea polyphenols in cancer chemoprevention. *Life Sci*. 2014;81(7):519–533.
10. Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer*. 2011;9(6):429–439.
11. Fujiki H. Green tea: health benefits as cancer preventive for humans. *Chem Rec*. 2005;5(3):119–132.
12. Farhan M. Green tea catechins: molecular mechanisms and cancer prevention. *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):1–20.
13. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*. 1999;13(12):1501–1512.
14. Khan N, Mukhtar H. Multitargeted therapy of cancer by green tea polyphenols.

- Cancer Lett. 2008;269(2):269–280.
15. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* 2011;82(12):1807–1821.
 16. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols. *Arch Biochem Biophys.* 2010;501(1):65–72.
 17. Sano D, Myers JN. Characteristics of oral squamous cell carcinoma cell lines. *Oral Oncol.* 2015;51(1):e1–e8.
 18. Brooks CL, Gu W. Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for p53 regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15(2):164–171.