

Review Artikel

Studi Literatur Potensi Ekstrak Bunga Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) sebagai agen Antikanker

Ni Kadek Diah Ayu Septiandary^{1*}, Ni Kadek Warditiani²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
kadekdiah2002@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
kadek.warditiani@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Berdasarkan data WHO, sebanyak 10 juta orang di dunia meninggal tiap tahunnya akibat kanker. Di Indonesia, penyakit kanker telah menduduki peringkat ke-8 di Asia Tenggara dengan angka kejadian mencapai 136 orang per 100.000 penduduk. Sampai saat ini, pengobatan untuk penyakit kanker masih terus dikembangkan. Akan tetapi, pengobatan umum untuk terapi kanker menimbulkan berbagai efek samping dan terdapat peningkatan resistensi terhadap obat antikanker yang dapat memperburuk perkembangan obat antikanker di masa depan. Oleh karena itu, perlu dilakukan pencarian alternatif melalui produk alami, seperti rempah maupun tanaman obat yang berpotensi sebagai antikanker. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai antikanker adalah bunga cengkeh (*Syzygium aromaticum*). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi senyawa metabolit sekunder dalam bunga cengkeh yang dapat digunakan sebagai agen antikanker dan mekanisme kerjanya sebagai antikanker. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan *search engine* seperti *Pubmed*, *Springer*, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar*. Kemudian dilakukan analisis dan pengkajian terhadap artikel yang diperoleh. Hasil analisis disajikan dalam bentuk review studi literatur ilmiah. Dari pengkajian diperoleh hasil bahwa bunga cengkeh memiliki potensi sebagai antikanker karena memiliki kandungan minyak atsiri eugenol dan metabolit sekunder seperti flavonoid yang memiliki efek sitotoksik pada sel kanker. Ekstrak methanol cengkeh telah terbukti dapat menginduksi apoptosis seluler dari sel karsinoma (MCF-7) dan sel hepatokarsinoma (HePG-2). Selain itu, penelitian mengenai tingkat apoptosis dengan metode flow-cytometry pada sel kanker servik HeLa menunjukkan bahwa minyak cengkeh memiliki efek pro-apoptosis pada sel kanker serviks secara *in vitro*.

Kata Kunci– Antikanker, *Syzygium aromaticum*, Sitotoksik, Ekstrak.

1. Pendahuluan

Kanker merupakan sekelompok penyakit yang disebabkan oleh adanya mutasi sel, sehingga menyebabkan pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak terkendali[1]. Kanker diklasifikasikan berdasarkan jenis sel yang bermutasi, seperti karsinoma, sarcoma, limfoma, dan leukemia, tumor sel germinal dan bastoma. Selain itu, perbedaan jenis kelamin juga menentukan kemungkinan jenis kanker yang dapat diderita, misalnya kanker payudara merupakan factor kematian paling umum pada wanita[2]. Menurut *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), terdapat 19,3 juta kasus kanker di seluruh dunia pada tahun 2020[3]. Sementara itu, di Indonesia sendiri terdapat 396.914 kasus kanker dengan angka kematian mencapai 234.511 penduduk pada tahun 2020[4]. Sebagian besar penyakit kanker disebabkan oleh faktor lingkungan, seperti radiasi ion dan polusi lingkungan. Faktor-faktor lain yang juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker seperti pola makan, obesitas, konsumsi alcohol, merokok, kurangnya aktivitas fisik dan adanya infeksi dalam tubuh. Selain itu, kanker juga dapat disebabkan oleh genetic yang diturunkan, meskipun angka kejadian kanker karena faktor genetic hanya sebesar 5-10%, kecuali pada individu yang membawa gen mutasi kanker payudara BRCA1/2 yang berisiko tinggi untuk terjangkit kanker payudara dan berkemungkinan untuk menurunkan gen kanker pada keturunannya[2].

Kemoterapi merupakan terapi konvensional bagi penderita kanker yang paling umum dilakukan untuk mengobati berbagai jenis kanker. Strategi pengobatan secara kemoterapi yakni dengan menggunakan obat yang bersifat toxic untuk membunuh sel kanker[5]. Terdapat banyak obat kemoterapi yang telah ditemukan atau disintesis sejak Perang Dunia II. Akan tetapi, tidak jarang ditemukan kegagalan dalam pengobatan kemoterapi. Faktor utama penyebab kegagalan terapi kemoterapi adalah rendahnya akumulasi/retensi obat pada tumor. Selain itu, kemoterapi dapat memicu *multi drug resistant* (MDR) yang menyebabkan sel kanker menjadi resisten terhadap berbagai obat dengan struktur dan kemiripan molekul yang bervariasi[6]. Oleh karena itu, diperlukan upaya untuk mencari senyawa baru yang dapat digunakan dalam terapi penyembuhan berbagai jenis kanker. Produk alami kini semakin banyak dikembangkan dalam terapi berbagai penyakit. Dalam 30 tahun terakhir, sebanyak 50% zat aktif dalam obat diperoleh dari hasil isolasi senyawa alami. Beberapa senyawa bioaktif baru yang ditemukan dalam tanaman obat telah diteliti berpotensi sebagai agen antikanker yang cukup menjanjikan[1]. Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai agen antikanker adalah *Syzygium aromaticum* atau yang biasa disebut di Indonesia sebagai bunga cengkeh.

Cengkeh merupakan tanaman yang termasuk ke dalam keluarga Myrtaceae yang tumbuh di daerah beriklim tropis[7]. Tanaman cengkeh berasal dari daerah Maluku yang kemudian tersebar di seluruh Indonesia. *Syzygium aromaticum* dapat tumbuh hingga mencapai 8-12 meter. Daun dan bunganya tumbuh secara berkelompok. Bagian tanaman cengkeh yang biasa dimanfaatkan adalah bagian bunganya. Sebelum digunakan, bunga cengkeh biasanya akan dikeringkan terlebih dahulu untuk mengurangi kadar air dan mengeluarkan kandungan minyak dari bunga cengkeh[8]. Di Indonesia, bunga cengkeh biasa

digunakan sebagai bumbu masakan, dan juga telah banyak digunakan dalam pengobatan Ayurveda sebagai agen antikanker[9].

Bunga cengkeh kering mengandung sekitar 20% minyak atsiri dengan eugenol sebagai kandungan utamanya (70-90%). Fitokimia lain yang diisolasi dari minyak atsiri cengkeh, antara lain eugenil asetat, β -*caryophyllene*, dan beberapa seskuiterpen, seperti *a-cubebene*, *a-copaene*, γ - dan δ -*cadiene*[7]. Minyak atsiri dari bunga cengkeh dapat diperoleh dengan metode distilasi uap, *cold pressing*, ekstraksi fluida superkritis CO₂, dan ekstraksi dengan pelarut[10]. Minyak cengkeh digunakan dalam pengobatan tradisional sebagai agen analgesic, antiseptic, dan antibakteri. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa eugenol berperan dalam reaksi anti-inflamasi dan fotokimia, antivirus, insektisida, dan antioksidan [2], [8], [9].

Kandungan eugenol (*4-allyl-2-methoxyphenol*) telah diteliti memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan. Selain itu, semakin banyak penelitian yang dilakukan untuk meneliti kemampuan eugenol dalam melawan beberapa jenis kanker tanpa meracuni sel tubuh yang normal[11]. Oleh karena besarnya potensi eugenol dalam minyak atsiri cengkeh sebagai agen antikanker, maka perlu dibuat sebuah tinjauan sistematis sebagai database yang komprehensif yang dapat memberikan gambaran umum terkait senyawa yang bertanggung jawab sebagai agen antikanker dalam minyak cengkeh serta mekanisme aksinya. Melalui review artikel ini, diharapkan dapat membantu para peneliti khususnya penelitian terkait minyak bunga cengkeh untuk dapat mengidentifikasi langkah berikutnya dalam pengembangan terapi antikanker.

2. Metode

2.1 Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur dilakukan dengan metode *Preferred Reporting Item for Systematic Reviews* (PRISMA). Pencarian literatur dalam studi literatur ini bertujuan untuk menemukan artikel yang relevan terkait potensi ekstrak bunga cengkeh sebagai agen antikanker. Database yang digunakan yakni database elektronik, seperti *PubMed*, *Science Direct*, *Google Scholar*, dan *Springer*. Operator Boolean juga digunakan dalam pencarian literatur. Kata kunci yang digunakan yakni (1) *Syzygium aromaticum* OR Clove OR Cengkeh AND (2) Anticancer OR Sitotoksik.

2.2 Kriteria Inklusi

Artikel yang dipilih untuk dikaji adalah artikel mengenai studi potensial antikanker, komponen kimia, dan penelitian yang berbasis pada percobaan *in vitro* dan *in vivo*. Artikel yang dipilih dapat menggunakan Bahasa Indonesia ataupun Bahasa Inggris dan setidaknya mengevaluasi hal-hal berikut: (1) *Syzygium aromaticum*, (2) komponen kimia, (3) efek antikanker, dan (4) mekanisme aksi yang terlibat.

2.3 Kriteria Eksklusi

Artikel yang tidak disertakan dalam studi literatur adalah thesis; disertasi; artikel dengan judul, abstrak, dan kata kunci yang tidak memenuhi kriteria inklusi; dan artikel yang berfokus pada penyakit lain.

2.4 Pemilihan Studi

Naskah studi yang telah memenuhi kriteria inklusi selanjutnya ditinjau. Artikel yang terpilih untuk dikaji dalam studi literatur disusun menggunakan Mendeley sebagai *reference manager*.

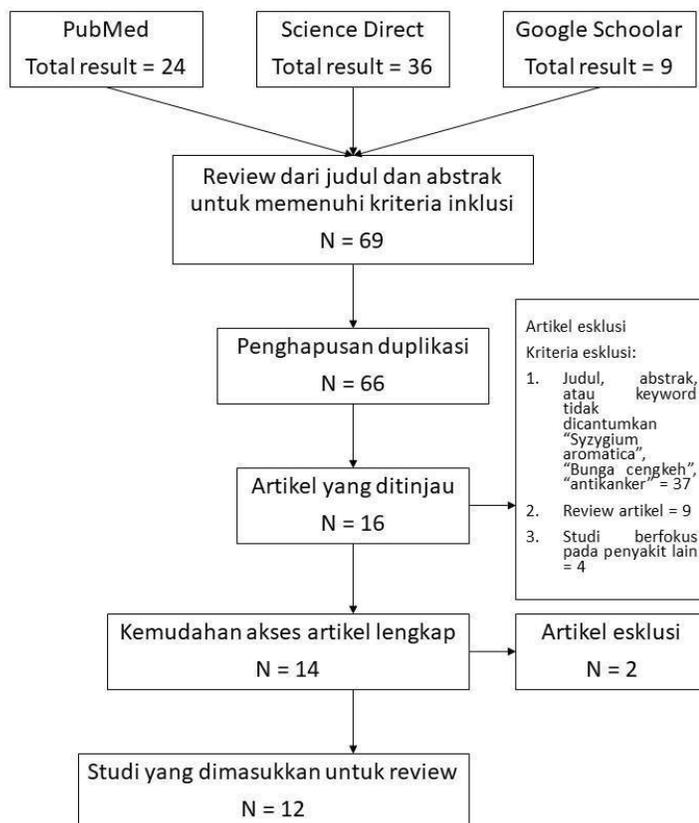
2.5 Ekstrak Data dan Pengelolaan

Artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi kemudian dianalisis. Data yang dikumpulkan meliputi (1) Jenis Sediaan, (2) Pelarut, (3) Konsentrasi, (4) Jenis Sel Kanker, (5) Hasil yang ditemukan.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Hasil Penelusuran Literatur

Diperoleh hasil penelusuran literatur yakni ditemukan sebanyak 66 artikel dari database elektronik seperti PubMed, Science Direct, dan Google Scholar. Proses seleksi dilakukan dengan mengecek judul dan abstrak dari artikel yang diperoleh, kemudian dilakukan pengecekan duplikasi dari artikel yang telah ditemukan menggunakan bantuan Mendeley sehingga diperoleh sebanyak 66 artikel. Kemudian dilakukan analisis karakteristik inklusi dan eksklusi dari artikel yang akan digunakan dan diperoleh hasil sebanyak 14 artikel. Akan tetapi, terdapat 2 artikel yang tidak memungkinkan untuk akses data jurnal, sehingga diperoleh hasil akhir artikel yang akan ditinjau secara sistematis yakni sebanyak 12 artikel. Alur diagram penelusuran, pemilihan, identifikasi, dan faktor eksklusi berdasarkan pedoman PRISMA dapat dilihat pada gambar 1. Sementara itu, hasil pengkajian pustaka dapat dilihat pada table 1.



Gambar 1. Diagram Alur Penelusuran Literatur

Tabel 1. Kajian karakteristik aktivitas antikanker dan mekanisme kerja dari *Syzygium aromaticum*.

Jenis Sediaan	Solven	Konsentrasi	Jenis sel kanker	Hasil yang Diperoleh	Ref
Ekstrak etanol bunga cengkeh	Etanol	50, 100, 200, 400, dan 800µg (in vitro)	Carsinoma cell lines	- Ekstrak etanol secara signifikan menghambat pertumbuhan (KB) cell lines dengan nilai IC50 sebesar 224,3µg/ml untuk KB cell lines dan sebesar 607,8µg/ml untuk cell line L292. - Kandungan fenolik dalam ekstrak	[12]

				<p>etanol bunga cengkeh, seperti <i>gallic acid</i> dan agen antioksidan lainnya dapat menghambat pertumbuhan sel kanker.</p> <p>- Ekstrak bunga cengkeh dapat menginduksi apoptosis yang memicu efek sitotoksik dari sel kanker.</p>
Nanoemulsi minyak cengkeh	-	-	MCF-7 (sel kanker payudara)	<p>- Efek sitotoksik paling kuat terlihat pada sel MCF-7 yang ditunjukkan oleh nilai IC50 terendah.</p> <p>Nanoemulsi minyak cengkeh menghasilkan nilai IC50 terendah yakni $12,93 \pm 0,49 \mu\text{g/mL}$, sementara perlakuan dengan emulsi minyak cengkeh menghasilkan IC50 sebesar $43,36 \pm 1,63 \mu\text{g/mL}$.</p> <p>- Aktivitas apoptosis diamati melalui aktivasi CASP8 dan -9 yang dapat menyebabkan sel MCF-7 mengalami apoptosis.</p> <p>Pemberian nanoemulsi minyak cengkeh lebih efektif dalam</p>

				meningkatkan aktivitas CASP8 dan CASP9 pada sel MCF-7 dibandingkan dengan pemberian emulsi minyak cengkeh yakni sebesar $0,811 \pm 0,049$ ng/mL dan $21,63 \pm 0,42$ pg/mL.
Ekstrak etanol bunga cengkeh	Etanol	6–100 μ g/ml (<i>in vitro</i> dan <i>in silico</i>)	MCF-7 (sel kanker payudara), HeLa (sel kanker serviks), HCT-116 (sel kanker kolon)	- Aktivitas sitotoksik ekstrak etanol minyak cengkeh pada sel MCF-7; HCT-116; dan HeLa secara berturut-turut IC50 $30,62 \pm 0,105$; $24,45 \pm 0,123$; dan $45,08 \pm 0,11$ - Hasil uji <i>in silico</i> docking menunjukkan efek sitotoksik ekstrak etanol minyak cengkeh paling efektif menghambat pertumbuhan sel HCT-116 melalui mekanisme penghambatan mekanisme <i>Cyclin-dependent kinases</i> (CDKs).
Ekstrak etanol bunga cengkeh	Etanol 40%	350 dan 450 μ g/mL	Sel MCF-7 dan MCF-10A	- Pemberian ekstrak Bunga cengkeh menginduksi kematian sel MCF-7 akibat peningkatan stress oksidatif yang dimediasi oleh [15]

				radikal oksigen dan nitrogen.	
				- Ekstrak bunga cengkeh juga memediasi pelepasan faktor pro-apoptosis mitokondria yang menandakan bahwa telah terjadi kerusakan DNA yang dimediasi oleh stress oksidatif dengan modulasi system antioksidan sel SOD (superoksida dismutase).	
Ekstrak Bunga Cengkeh	Petroleum ether, dichloromethane, acetone, dan ethanol	-	Sel kanker kolon (HCT)	- Ekstrak etanol bunga cengkeh memiliki efek sitotoksik tertinggi dibandingkan dengan ekstrak diklorometana, peroleum eter, dan aseton dengan nilai IC50 sebesar 2,53 mg/ml.	[16]
Ekstrak methanol bunga cengkeh	Dichloromethane, methanol	5000 µg/ml, 500 µg/ml, 50 µg/ml, dan 5 µg/ml ditambahkan pada 24, 48, dan 72 jam.	Sel Raji (Sel B limfoma)	- Efek sitotoksik ekstrak methanol cengkeh pada sel Raji setelah 48 jam sebesar IC50 50 µg/ml yang menunjukkan bahwa sebanyak 5 mg/ml ekstrak methanol cengkeh dapat membunuh 80% sel Raji.	[17]
Minyak atsiri cengkeh, Fraksi dingin	Etanol 70%, heksana, acetone, methanol, etil	-	Sel MCF-7	- Efek sitotoksik tertinggi dihasilkan oleh minyak atsiri	[18]

heksana, etil asetat, serta fraksi panas heksana, aseton, methanol, etil asetat	asetat			<p>cengkeh dengan nilai IC50 sebesar 12,35±11,60 sedangkan efek sitotoksik terendah dihasilkan oleh fraksi dingin heksana dengan nilai IC50 sebesar 64,60±1,450.</p> <p>- Minyak cengkeh memiliki aktivitas penghambatan sel kanker yang tinggi yakni mencapai 91,2% pada konsentrasi 0,5 mg/mL.</p> <p>- Fraksi panas heksana memiliki kemampuan paling baik dalam menangkap radikal bebas.</p>
Nanoemulsi minyak cengkeh	-	5 mg/mL	Sel Hth-7 (sel kanker tiroid)	- Rata-rata kematian sel Hth-7 kurang dari 55% yang diamati setelah pemberian nanoemulsi selama 48 jam dengan konsentrasi formula optimal (CB4) 0,7 µL/mL, sehingga dapat dikatakan bahwa nilai IC50 dari CB4 yakni sebesar 0,7 µL/mL. [19]
Nanoemulsi minyak cengkeh	-	125, 62,5, 32, dan 15 µg/ml (<i>in vitro</i>) 10 dan 20	Sel HT-29 (sel kanker kolon)	- Nilai IC50 nanoemulsi minyak cengkeh pada 48 jam sebesar 74,8 µg/mL yang [20]

		mg/kg berat badan (<i>in vivo</i>)		menandakan bahwa nanoemulsi minyak cengkeh memiliki efek sitotoksik yang spesifik pada sel kanker kolon HT-29. - Hasil pemeriksaan patologi menunjukkan tidak ada kematian banyak kematian sel pada jaringan hati, ginjal, dan jejunum mencit. Akan tetapi terdapat pembesaran vilus jejunum, kriptas, dan sel goblet yang signifikan.
Ekstrak etanol, petroleum eter, diklorometana, dan aseton bunga cengkeh	Petroleum eter, diklorometana, aseton, etanol	-	Sel hepatoma (HUH-7)	- Ekstrak etanol cengkeh menunjukkan aktivitas antiproliferative tertinggi dibandingkan ekstrak lain dengan nilai IC50 sebesar 6,80 µg/mL, sedangkan ekstrak yang memiliki aktivitas antiproliferative terendah adalah ekstrak 16.73 µg/mL. [21]
Ekstrak etanol minyak cengkeh	Etanol	50 ppm, 250 ppm, 500 ppm, 750 ppm, 1000 ppm, dan 0 ppm	-	- Penelitian ini menggunakan metode brine shrimp lethality test (BSLT) sebagai metode [22]

		(air laut) sebagai control.		<p>untuk mengetahui efek antikanker dari ekstrak etanol minyak cengkeh. Uji toksisitas dari metode ini didasarkan pada kematian udang air asin (<i>Artemia salina</i>) setelah terpapar ekstrak minyak cengkeh. Hasil uji toksisitas dikatakan letal pada konsentrasi 50 (LC50) yang merupakan konsentrasi optimal suatu ekstrak untuk membunuh 50% dari populasi <i>Artemia salina</i>.</p> <p>- Hasil uji toksisitas menghasilkan bahwa semakin tinggi konsentrasi ekstrak, maka proporsi kematian <i>Artemia salina</i> semakin tinggi, dimana pada konsentrasi ekstrak 1000 ppm kematian <i>Artemia salina</i> mencapai 100%. semakin tinggi</p>
Ekstrak bunga cengkeh	Air	1ppm, 5ppm and 10ppm (<i>in vitro</i>)	Sel MCF-7 (sel kanker payudara)	<p>- Pada penelitian ini, [23] dilakukan sintesis nanopartikel perak (AgNPs) dari ekstrak bunga <i>Syzygium</i></p>

- aromaticum
hingga terbentuk
senyawa yang
stabil CL-AgNPs.
- Dari uji *in vitro*
membuktikan
bahwa senyawa
sintesis CL-AgNP
terbukti bersifat
sitotoksik pada sel
kanker payudara
(MCF-7) dengan
nilai IC₅₀ 58,64
µg/ml.
 - Analisis *in silico*
memprediksi
bahwa senyawa
fitokimia dari
cengkeh memiliki
interaksi yang baik
dengan protein
penginduksi
apoptosis pada sel
kanker payudara.

3.2 Pembahasan

Karakteristik Bunga Cengkeh

Syzygium aromaticum termasuk ke dalam keluarga Myrtaceae, yang memiliki lebih dari 3000 spesies dan 130-150 genus, seperti keluarga murbei, eukaliptus, cengkeh, dan jambu-jambuan. Cengkeh merupakan bunga dengan aroma yang khas dibudidayakan di Madagaskar, Sri Lanka, Indonesia, dan China[24]. Morfologi tanaman cengkeh berupa pohon hijau yang dapat tumbuh mencapai ketinggian 6 hingga 15 m, dengan kanopi berbentuk kerucut. Daunnya besar dan berkulit tebal, dengan banyak kelenjar minyak di bawahnya. Cengkeh merah cerah siap dipanen ketika mencapai panjang 1,5 hingga 2 cm. Empat kelopak bunga yang belum mekar membentuk bola kecil bersama dengan empat kelopak mahkota yang menyebar [9].

Berbagai bagian tanaman cengkeh dapat dimanfaatkan terutama di bidang kesehatan. Salah satu bagian tanaman cengkeh yang paling sering dimanfaatkan yakni bagian bunga cengkeh. Bunga cengkeh merupakan bagian dari tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum*) yang dikenal dengan bunga merah cerah yang digunakan dalam industri rempah-rempah dan bumbu masakan. Bunga cengkeh memiliki aroma yang kuat dan rasa pedas, sehingga digunakan untuk memberikan rasa dan aroma khas pada berbagai hidangan. Bunga cengkeh juga mengandung minyak atsiri eugenol yang memiliki berbagai manfaat kesehatan, seperti aktivitas antibakteri, antijamur, antiinflamasi, hingga antioksidan[25]. Tanaman cengkeh juga memiliki efek antikanker yang telah menjadi focus banyak penelitian.

Kandungan Fitokimia Bunga Cengkeh

Fitokimia adalah senyawa tumbuhan dengan aktivitas atau antioksidan, namun tidak memiliki nilai gizi[26]. Tumbuhan memanfaatkan senyawa fitokimia sebagai bentuk pertahanan diri. Meski demikian, senyawa fitokimia dari tumbuhan telah diteliti dapat membantu manusia dalam melawan berbagai penyakit[27][28]. Terdapat berbagai jenis fitokimia berbeda yang ditemukan pada tumbuhan, dimana masing-masing tumbuhan memiliki sifat uniknya sendiri. Salah satunya yakni senyawa Polifenol. Polifenol merupakan suatu senyawa terdiri dari berbagai variasi kelas kimia[21]. Senyawa polifenol mengandung bermacam kombinasi dan polimer A yang telah diketahui memiliki kemampuan sebagai antikanker hingga keuntungan dalam melindungi kesehatan manusia[29]. Variasi dari fitokimia, seperti flavonoid, fenolik, dan polifenolik. Senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi dan dapat mengurangi efek negative dari stress oksidatif[30].

Cengkeh mengandung banyak mineral seperti magnesium, mangan, potasium, besi, dan selenium. Antara lain kalium sebagai elektrolit penting sel dan cairan tubuh memiliki peran penting dalam detak jantung dan kontrol tekanan darah, sedangkan mangan digunakan oleh tubuh sebagai kofaktor enzim antioksidan superoksida dismutase. Selain itu, cengkeh merupakan sumber vitamin beta karoten yang baik B1, vitamin B6, vitamin C, vitamin K, riboflavin, dan vitamin A, digunakan oleh tubuh untuk menjaga

kesehatan selaput lendir dan kulit. Yang perlu diperhatikan, vitamin C menopang resistensi melawan agen infeksi dan digunakan oleh sel untuk mengais bebas oksigen yang berbahaya radikal[31].

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi fitokimia utama cengkeh. Kunciup cengkeh kering mengandung ~20% minyak atsiri, yang kaya akan eugenol, terhitung 70–90%. Fitokimia utama lainnya diisolasi dari minyak atsiri cengkeh termasuk eugenil asetat, *β-caryophyllene*, dan beberapa seskuiterpen, termasuk *α-cubebene*, *α-copaene*, dan *γ-* dan *δ-cadinene*[25]. Asam katekolat, vanilin, asam galotanat, metil salisilat, eugeniin, rhamnetin, kaempferol, eugenitin, asam oleanolic, metil amil keton, metil salisilat, *α-* dan *β-humulene*, benzaldehida, chavicol, dan *β*-ylangene adalah hadir dalam jumlah yang lebih kecil. Khususnya, eugenol dan konstituen kecil seperti metil salisilat dan metil amil keton bertanggung jawab atas karakteristik aroma yang menyenangkan cengkeh[31][21]. Ekstraksi fitokimia, dapat dicapai dengan efisiensi tinggi melalui perendaman sebelumnya dan pengolahan amonia cair pada bahan tanaman, dalam kasus cengkeh telah terwujud dengan kondisi operasi yang berbeda, termasuk menggunakan CO₂ superkritis[32].

Aktivitas Antikanker Ekstrak Bunga Cengkeh

Minyak atsiri cengkeh mengandung berbagai jenis senyawa yang telah diteliti memiliki sifat antikanker, Telah terdapat berbagai penelitian terkait aktivitas antikanker ekstrak bunga cengkeh yang dilakukan baik dalam pengaturan laboratorium pra klinis atau pada hewan[1]. Studi pada kultur sel dan model hewan telah menunjukkan hasil positif, menunjukkan bahwa ekstrak ini memiliki kemampuan untuk memperlambat pertumbuhan sel kanker dan bahkan menginduksi kematian sel[33]. Dalam penelitian, eugenol dapat menurunkan viabilitas dua sel kanker payudara, yakni sel estrogen positif MCF-7 dan sel estrogen negatif MDA-MB-231 dalam konsentrasi yang bergantung dengan MCF-7 yang menjadi lebih sensitive[34]. Aktivitas antiproliferatif dari eugenol melawan melanoma, leukimia, tumor gastric dan kulit, dan sel kanker prostat telah dibuktikan oleh berbagai penemuan. Eugenol dapat menginduksi apoptosis dalam berbagai sel kanker, seperti sel mast, sel melanoma, HL-60 sel leukimia[35].

Berdasarkan penelitian, mekanisme kerja ekstrak Bunga cengkeh sebagai agen antikanker yakni dengan menginduksi kematian sel kanker payudara MCF-7 melalui peningkatan stress oksidatif yang dimediasi oleh radikal oksigen dan nitrogen. Ekstrak bunga cengkeh dapat memediasi pelepasan faktor pro-apoptosis mitokondria yang menandakan bahwa telah terjadi kerusakan DNA yang dimediasi oleh stress oksidatif dengan modulasi system antioksidan sel SOD (superoksida dismutase) [15].

Potensi Pengembangan Ekstrak Bunga Cengkeh sebagai Agen Antikanker

Dalam proses pengembangan agen antikanker baru, salah satu aspek terpenting untuk mengetahui aktivitas sitotoksik adalah melalui evaluasi praklinis[36]. Evaluasi standar untuk memastikan apakah suatu bahan mengandung zat beracun secara biologis atau tidak disebut dengan evaluasi sitotoksitas. Baru-baru ini, penggunaan tanaman

untuk pencegahan dan intervensi berbagai tahap karsinogenesis mendapat perhatian lebih. Polifenol tanaman merupakan salah satu target zat antikanker yang paling ampuh dengan menghalangi beberapa sinyal intraseluler, metastasis, efek sistemik, dan angiogenesis.

S.aromaticum (*Myrtaceae*) mengandung banyak senyawa, termasuk eugenol yang dianggap sebagai salah satu komponen penting minyak cengkeh dan diketahui memiliki aktivitas antibakteri terhadap berbagai patogen. Komponen kimia lainnya adalah eugenol asetat 4-allyl-2-methoxyphenol asetat β -caryophyllene. Dari 60 hingga 90% trans-(1R,9S)-8-metilen-4,11,11-, trimetilbisikoundek-4-ena, bicycloundec-4-ene, dan senyawa sekunder lainnya[37]. Uji sitotoksitas diterapkan sebagai pengujian awal untuk mengetahui pengaruh bahan alami dalam menghentikan pertumbuhan sel tumor[23]. Senyawa apa pun dianggap aktif bila dapat menghentikan proliferasi 50% populasi sel tumor pada konsentrasi yang diketahui. Metodologi harus mampu menghasilkan kurva dosis-respons yang dapat direproduksi dengan variabilitas rendah, kriteria respons harus proporsional dengan jumlah sel, dan informasi yang diperoleh dari kurva dosis-respons harus konsisten dengan tampilannya. Metode untuk mengukur sitotoksitas adalah MTT. Aktivitas antikanker dikatakan suatu senyawa jika dapat menghambat proliferasi 50% populasi sel tumor pada konsentrasi di bawah 200 $\mu\text{g/ml}$ (IC_{50} : 200 $\mu\text{g/ml}$)[17].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, ekstrak etanol bunga cengkeh memiliki sifat sitotoksi paling tinggi dibandingkan dengan bentuk ekstrak lainnya. Menurut penelitian, efek sitotoksik tertinggi dihasilkan oleh minyak atsiri cengkeh dengan nilai IC_{50} sebesar $12,35 \pm 11,60$ sedangkan efek sitotoksik terendah dihasilkan oleh fraksi dingin heksana dengan nilai IC_{50} sebesar $64,60 \pm 1,450$ [18]. Selain itu, penelitian lain juga membuktikan bahwa ekstrak etanol cengkeh juga menunjukkan aktivitas antiproliferative tertinggi dibandingkan ekstrak lain dengan nilai IC_{50} sebesar 6,80 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan ekstrak yang memiliki aktivitas antiproliferative terendah adalah ekstrak 16.73 $\mu\text{g/mL}$ [21].

Disamping aktivitas sitotoksik dari, ekstrak bunga juga cengkeh mengandung berbagai antioksidan, termasuk eugenol, yang dapat menetralkan radikal bebas berbahaya dalam tubuh[38]. Radikal bebas adalah molekul yang dapat merusak DNA selular dan menyebabkan perkembangan kanker. Antioksidan membantu melindungi sel-sel dari stres oksidatif, mengurangi risiko mutasi dan inisiasi pertumbuhan kanker[22]. Selain itu, ekstrak bunga cengkeh juga memiliki efek antiinflamasi yang dapat mengurangi risiko peradangan kronis. Dengan mengurangi peradangan kronis, ekstrak ini dapat membantu mencegah kondisi yang dapat menyebabkan perkembangan kanker[39]. Ekstrak bunga cengkeh juga dapat menghambat enzim tertentu yang terlibat dalam proliferasi sel kanker, seperti selulase. Dengan mengganggu enzim-enzim ini, ekstrak ini dapat menghambat pertumbuhan cepat sel kanker[10]. Berdasarkan penelitian tersebut, maka dapat dikatakan bahwa ekstrak bunga cengkeh memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai agen antikanker yang diharapkan mampu membantu perkembangan terapi kanker di masa mendatang.

4. KESIMPULAN

Kanker adalah penyakit akibat mutasi sel yang dapat mengakibatkan pertumbuhan sel yang tak terkendali. Tanaman cengkeh, khususnya minyak atsiri yang mengandung eugenol, memiliki potensi sebagai agen antikanker. Cengkeh adalah tanaman yang memiliki bunga merah cerah dengan aroma khas. Bagian yang sering dimanfaatkan adalah bunga cengkeh yang mengandung minyak eugenol dengan banyak manfaat kesehatan, termasuk aktivitas antibakteri, antijamur, antiinflamasi, dan antioksidan. Selain itu, ekstrak bunga cengkeh juga telah menunjukkan potensi dalam penelitian antikanker, menghambat pertumbuhan sel kanker dan melindungi sel dari stres oksidatif. Ini membuat ekstrak bunga cengkeh menjadi kandidat yang menjanjikan untuk pengembangan sebagai agen antikanker di masa mendatang.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dosen pembimbing dan seluruh pihak yang telah memberikan dukungan dan masukan dalam penyusunan review artikel, sehingga penulis dapat menyelesaikan review artikel dengan baik.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. D. Abdulrahman and H. A. Hama, "Anticancer of genus *Syzygium*: a systematic review," *Explor. Target. Anti-tumor Ther.*, vol. 4, no. 2, pp. 273–293, 2023, doi: 10.37349/etat.2023.00134.
- [2] L. K. Chua, C. L. Lim, A. P. K. Ling, S. M. Chye, and R. Y. Koh, "Anticancer Potential of *Syzygium* Species: a Review," *Plant Foods Hum. Nutr.*, vol. 74, no. 1, pp. 18–27, 2019, doi: 10.1007/s11130-018-0704-z.
- [3] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] The Global Cancer Observatory, "Population Fact Sheets: Cancer in Indonesia," *International Agency for Research on Cancer. WHO*, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> (accessed Sep. 14, 2023).
- [5] G. Wei, Y. Wang, G. Yang, Y. Wang, and R. Ju, "Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy," *Theranostics*, vol. 11, no. 13, pp. 6370–6392, 2021, doi: 10.7150/thno.57828.
- [6] S. Y. Qin, Y. J. Cheng, Q. Lei, A. Q. Zhang, and X. Z. Zhang, "Combinational strategy for high-performance cancer chemotherapy," *Biomaterials*, vol. 171, pp. 178–197, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.027.
- [7] C. Vicidomini, V. Roviello, and G. N. Roviello, "Molecular Basis of the Therapeutical Potential of Clove," 2021, [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/7/1880>
- [8] N. Hiwandika, S. E. Sudrajat, and I. Rahayu, "Antibacterial and Antifungal Activity of Clove Extract (*Syzygium Aromaticum*): Review," *Eureka Herba Indones.*, vol. 2, no. 2, pp. 93–103, 2021, doi: 10.37275/ehi.v2i2.18.
- [9] A. E. Mekky, A. E. Emam, M. N. Selim, E. S. Abdelmouty, and M. Khedr, "Antibacterial and antineoplastic MCF-7 and HePG-2 characteristics of the methanolic (80%) clove (*Syzygium aromaticum* L.) extract," *Biomass Convers. Biorefinery*, 2023, doi: 10.1007/s13399-023-03862-1.
- [10] Z. A. A. Aziz *et al.*, "Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review," *Curr. Drug Metab.*, vol. 19, no. 13, pp. 1100–1110, Jul. 2018, doi: 10.2174/1389200219666180723144850.

- [11] A. T. Zari, T. A. Zari, and K. R. Hakeem, "Anticancer properties of eugenol: A review," *Molecules*, vol. 26, no. 23, 2021, doi: 10.3390/molecules26237407.
- [12] S. Sanikop, K. Bhat, and V. K.-I. J. of Ayurvedic, "Anticancer and antioxidant activity of ethanolic extract of Clove (*Syzygium aromaticum*) on oral squamous cell carcinoma cell lines (KB cell lines)-An In-vitro," *academia.edu*, Accessed: Sep. 17, 2023. [Online]. Available: <https://www.academia.edu/download/81865199/776.pdf>
- [13] A. M. Shehabeldine *et al.*, "Antimicrobial, Antibiofilm, and Anticancer Activities of *Syzygium aromaticum* Essential Oil Nanoemulsion," *Molecules*, vol. 28, no. 15, Aug. 2023, doi: 10.3390/molecules28155812.
- [14] F. Yazid, R. I. Paramita, F. Fadilah, and R. Rosmalena, "In silico study and in-vitro activity of buds cloves (*Syzygium aromaticum* L.) of nonvolatile compounds as anticancer by inhibiting cell cycle regulators," *asiapharmaceutics.info*, vol. 13, no. 3, p. 192, Accessed: Sep. 17, 2023. [Online]. Available: <http://www.asiapharmaceutics.info/index.php/ajp/article/download/3292/1141>
- [15] M. Kello, P. Takac, P. Kubatka, T. Kuruc, K. Petrova, and J. Mojzis, "Oxidative stress-induced DNA damage and apoptosis in clove buds-treated MCF-7 cells," *Biomolecules*, vol. 10, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.3390/biom10010139.
- [16] M. Taha Yassin, A. Abdulrahman Al-Askar, A. Abdel-Fattah Mostafa, and M. A. El-Sheikh, "Bioactivity of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry extracts as potential antimicrobial and anticancer agents," *J. King Saud Univ. - Sci.*, vol. 32, no. 8, pp. 3273–3278, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jksus.2020.09.009.
- [17] M. Azadi *et al.*, "An integrative in silico mathematical modelling study of the anti-cancer effect of clove extract (*Syzygium aromaticum*) combined with in vitro metabolomics study using 1Hnmr spectroscopy," *Iran. J. Biotechnol.*, vol. 18, no. 3, pp. 45–54, May 2020, doi: 10.30498/IJB.2020.141102.2336.
- [18] A. International, B. Lourhlam, A. Idir, A. Zyad, and H. Aitmouse, "Anticancer potential and antioxidant effect of clove (*Syzygium aromaticum*) hydro-alcoholic extract and his fractions," *revues.imist.ma*, 2023, doi: 10.48402/IMIST.PRSM/jasab-v5i1.39374.
- [19] M. Joyce Nirmala, L. Durai, V. Gopakumar, and R. Nagarajan, "Anticancer and antibacterial effects of a clove bud essential oil-based nanoscale emulsion system," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 14, pp. 6439–6450, 2019, doi: 10.2147/IJN.S211047.
- [20] A. V. M. Abadi, E. Karimi, E. Oskoueian, G. R. K. S. Mohammad, and N. Shafaei, "Chemical investigation and screening of anti-cancer potential of *Syzygium aromaticum* L. bud (clove) essential oil nanoemulsion.," *3 Biotech*, vol. 12, no. 2, p. 49, Feb. 2022, doi: 10.1007/s13205-022-03117-2.
- [21] A. A. F. Mostafa, M. T. Yassin, A. A. Al-Askar, and F. O. Al-Otibi, "Phytochemical analysis, antiproliferative and antifungal activities of different *Syzygium aromaticum* solvent extracts," *J. King Saud Univ. - Sci.*, vol. 35, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.jksus.2022.102362.
- [22] E. B. Aksono, A. C. Latifah, L. T. Suwanti, K. U. Haq, and H. Pertiwi, "Clove Flower Extract (*Syzygium aromaticum*) Has Anticancer Potential Effect Analyzed by Molecular Docking and Brine Shrimp Lethality Test (BSLT).," *Vet. Med. Int.*, vol. 2022, p. 5113742, 2022, doi: 10.1155/2022/5113742.
- [23] J. Vishal, S. Ranjani, ... R. K.-A. of B., and undefined 2023, "of antioxidant, anticancer and toxicity properties of silver nanoparticles synthesized from *Syzygium aromaticum*: SNP synthesized from *Syzygium aromaticum*," *archbreastcancer.com*, Accessed: Sep. 17, 2023. [Online]. Available: <https://www.archbreastcancer.com/index.php/abc/article/view/717>
- [24] M. T. Tunç and İ. Koca, "Ohmic heating assisted hydrodistillation of clove essential oil," *Ind. Crops Prod.*, vol. 141, p. 111763, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.INDCROP.2019.111763.
- [25] A. Masyita *et al.*, "Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives," *Food Chem. X*, vol. 13, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.fochx.2022.100217.
- [26] A. Alqethami and A. Y. Aldhebani, "Medicinal plants used in Jeddah, Saudi Arabia:

- Phytochemical screening,” *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 28, no. 1, pp. 805–812, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.013.
- [27] K. Taïbi *et al.*, “Ethnopharmacological study of natural products used for traditional cancer therapy in Algeria,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 28, no. 11, pp. 1451–1465, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jsps.2020.09.011.
- [28] N. Abutaha, F. A. AL-mekhlafi, M. S. Al-Khalifa, and M. A. Wadaan, “Insecticidal effects of a novel polyherbal formulation (HF7) against *Culex pipiens* L. (Diptera: Culicidae),” *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 29, no. 1, pp. 279–286, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.sjbs.2021.08.101.
- [29] J. Qiu *et al.*, “Integrating approach to discover novel bergenin derivatives and phenolics with antioxidant and anti-inflammatory activities from bio-active fraction of *Syzygium brachythyrsum*,” *Arab. J. Chem.*, vol. 15, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103507.
- [30] S. P. Smitha Rani, S. R. Rajani Kurup, S. Ajikumaran Nair, P. Nusaifa Beevi, S. Thankappan, and S. Baby, “Antiproliferative activity of leaf, fruit pericarp essential oils of *Syzygium palodense*,” *Phytomedicine Plus*, vol. 1, no. 4, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.phyplu.2021.100128.
- [31] J. Thomas, A. Patel, S. Das Sivadasan, S. Sreevallabhan, K. Illathu Madhavamenon, and R. Mohanan, “Clove bud (*Syzygium aromaticum* L.) polyphenol helps to mitigate metabolic syndrome by establishing intracellular redox homeostasis and glucose metabolism: A randomized, double-blinded, active-controlled comparative study,” *J. Funct. Foods*, vol. 98, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.jff.2022.105273.
- [32] W. A. El-Shouny, S. S. Ali, H. M. Hegazy, M. K. Abd Elnabi, A. Ali, and J. Sun, “*Syzygium aromaticum* L.: Traditional herbal medicine against *cagA* and *vacA* toxin genes-producing drug resistant *Helicobacter pylori*,” *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 10, no. 4, pp. 366–377, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.jtcme.2019.05.002.
- [33] N. P. Gamedze, D. M. N. Mthiyane, O. O. Babalola, M. Singh, and D. C. Onwudiwe, “Physico-chemical characteristics and cytotoxicity evaluation of CuO and TiO₂ nanoparticles biosynthesized using extracts of *Mucuna pruriens utilis* seeds,” *Heliyon*, vol. 8, no. 8, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10187.
- [34] B. Siewert and H. Stuppner, “The photoactivity of natural products – An overlooked potential of phytomedicines?,” *Phytomedicine*, vol. 60, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.phymed.2019.152985.
- [35] L. Li, Y. Qin, X. Xin, S. Wang, Z. Liu, and X. Feng, “The great potential of flavonoids as candidate drugs for NAFLD,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 164, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.114991.
- [36] S. J. Nadaf *et al.*, “Green synthesis of gold and silver nanoparticles: Updates on research, patents, and future prospects,” *OpenNano*, vol. 8, Nov. 2022, doi: 10.1016/j.onano.2022.100076.
- [37] F. Moradi and N. Hadi, “Quorum-quenching activity of some Iranian medicinal plants,” *New Microbes New Infect.*, vol. 42, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.nmni.2021.100882.
- [38] G. E. S. Batiha, L. M. Alkazmi, L. G. Wasef, A. M. Beshbishy, E. H. Nadwa, and E. K. Rashwan, “*Syzygium aromaticum* l. (myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities,” *Biomolecules*, vol. 10, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.3390/biom10020202.
- [39] A. Kaplan, “The nanocomposites designs of phytomolecules from medicinal and aromatic plants: promising anticancer-antiviral applications.,” *Beni-Suef Univ. J. basic Appl. Sci.*, vol. 11, no. 1, p. 17, Dec. 2022, doi: 10.1186/s43088-022-00198-z.