

# POTENSI TANAMAN SALAM (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) SEBAGAI TERAPI KANKER: TINJAUAN LITERATUR

Indra Nuroso<sup>1\*</sup>, EM Sutrisna<sup>2</sup>, Riandini Aisyah<sup>2</sup>, Devi Usdiana Rosyidah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Dosen Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

\*Email: [j500170051@student.ums.ac.id](mailto:j500170051@student.ums.ac.id)

## Abstrak

### Keywords:

*Syzygium polyanthum*; tanaman salam; terapi kanker

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi. Pengobatan kanker konvensional masih menimbulkan beragam efek samping, sehingga pengobatan alternatif mengalami perkembangan. Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* Wight) memiliki kandungan flavonoid dan eugenol yang berpotensi sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis adanya efek antikanker pada tanaman salam terhadap sel kanker. Penulisan ini menggunakan desain tinjauan literatur dengan metode naratif dari beberapa penelitian yang sudah diterbitkan sebelumnya dengan teknik identifikasi artikel mengikuti flow chart dari PRISMA. Data penelitian ini diperoleh dari mesin pencarian pada aplikasi Google chrome secara daring dengan menggunakan beberapa pangkalan data meliputi Google Scholar, Pubmed, Science Direct, Cochcrane Library, Research Gate, Garuda dan CDC. Artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi (uji *in vitro* dan *in vivo*; variabel bebas berupa sediaan langsung, ekstrak, fraksinasi, maupun isolat; menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris), kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan artikel, dibahas dan dibuat kesimpulan. Hasil pengujian fitokimia ekstrak daun salam memiliki kandungan seperti flavonoid, tanin, saponin, alkaloida, dan minyak atsiri. Ekstrak flavonoid daun salam memicu terjadinya apoptosis dan menekan proliferasi dari sel kanker dengan adanya peningkatan level ROS, ekspresi kaspase-3 dan nuclear factor-kappa B (NFkB) serta penurunan ekspresi HSP70. Ekstrak daun salam juga mampu menurunkan jumlah aktivitas metabolit seluler (mitokondria) sel kanker untuk memproduksi ATP. Senyawa aktif ekstrak daun salam memiliki potensi sebagai terapi kanker dalam pengujian *in vitro*. Perlu diteliti lebih lanjut secara *in vivo* sehingga pengembangan untuk terapi kanker dapat tercapai.

## 1. PENDAHULUAN

Kanker sering disebut sebagai masalah utama dalam bidang kesehatan dan diketahui sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi. Pada tahun 2020, GLOBOCAN (*Global Burden Cancer*)

mengungkapkan bahwa kejadian kanker mengalami peningkatan, secara global tercatat 19,2 juta kasus baru dan 9,9 juta kematian, sedangkan di Indonesia tercatat angka 396.914 kasus baru dan 234.511 kematian, dengan angka prevalensi kanker

tertinggi yaitu kanker payudara (16,6%), kanker serviks (9,2%), dan kanker paru (8,8%) (1).

Pasien kanker umumnya menempuh pengobatan konvensional seperti operasi, kemoterapi serta radioterapi (2). Pengobatan kanker konvensional selama ini memunculkan efek yang tidak diinginkan seperti kerusakan kuku, kerontokan rambut, *xerostomia*, *hiposaliva*, gangguan sistem saraf pusat, serta gangguan jantung dan pembuluh darah (3).

Pengobatan kanker masih memiliki beberapa efek yang tidak diharapkan, oleh karena itu mencetus berkembangnya pengobatan alternatif yang berasal dari tumbuhan untuk terapi antikanker (4).

Tanaman salam (*Syzygium polyanthum* Wight) sudah sangat dikenali oleh masyarakat dikarenakan aroma yang khas serta keberadaannya mudah didapatkan untuk keperluan menambah cita rasa masakan (5). Tanaman salam sering dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai salah satu tanaman pengobatan tradisional diantaranya sebagai pengobatan kolesterol tinggi, diare, radang lambung, diabetes melitus, kudis, hipertensi, asam urat, serta melancarkan peredaran darah (5,6).

Pada hasil fitokimia, ekstrak daun salam memiliki kandungan eugenol dan flavonoid (7). Eugenol merupakan senyawa utama daun salam yang memiliki efek yang menguntungkan sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker (8). Dari beberapa pustaka diketahui bahwa flavonoid memiliki beberapa manfaat diantaranya sebagai antioksidan, antiinflamasi, modulator steroid-genesis, aktivitas neuroprotektif, imunoregulator, antiviral, antibakteri, antikanker, antidiabetes, aktivitas oestrogenik, penyakit neurodegeneratif, penghambat AChE dan BChE, serta hepatoprotektif (9).

Flavonoid telah terbukti memiliki berbagai macam efek antikanker seperti memodulasi aktivitas *reactive oxygen species* (ROS), berpartisipasi dalam menghentikan siklus sel, menginduksi apoptosis, autofagi, dan menekan proliferasi dan invasi sel kanker (10).

Kebaruan dari penelitian ini berupa tinjauan literatur (*Literature review*) yang ditinjau dari beberapa hasil penelitian eksperimental sebelumnya dengan metode naratif yang mengikuti teknik *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *chart*.

Berdasarkan uraian di atas, kajian ini ditulis untuk mengetahui adanya potensi daun salam (*Syzygium polyanthum* Wight) sebagai terapi kanker.

## 2. METODE

Desain penelitian ini berupa studi tinjauan pustaka (*literature review*) dengan menggunakan metode naratif dari beberapa penelitian yang sudah diterbitkan sebelumnya. Data penelitian ini diperoleh dari mesin pencarian pada aplikasi *Google Chrome* secara daring dengan menggunakan beberapa pangkalan data meliputi *Google Scholar*, *Pubmed*, *Medline*, *Science Direct*, *Chochrane Library*, *Research Gate*, *Garuda* dan *CDC*. Rentang waktu pencarian yang digunakan dalam data penelitian ini tidak dibatasi sehingga diharapkan mendapatkan data yang beragam secara kuantitatif. Kata kunci yang diterapkan adalah ((tanaman salam OR indonesian bay OR indonesian laurel OR *syzygium polyanthum wight* OR *eugenia lucidula* miq OR *eugenia polyantha wight*) AND (terapi kanker OR pengobatan kanker OR terapi tumor ganas OR pengobatan tumor ganas OR cancer treatment OR cancer medication OR cancer therapy OR malignancy treatment OR malignancy medication OR malignancy therapy OR malignant neoplasm treatment OR malignant neoplasm medication OR malignant neoplasm therapy OR malignant tumor treatment OR malignant tumor medication OR malignant tumor therapy)). Teknik identifikasi artikel yang digunakan mengikuti *flow chart* dari PRISMA.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan FK UMS dengan nomor 3142/C.1/KEPK-FKUMS/I/2021.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian dengan menggunakan kata kunci yang telah disebutkan dan melakukan penyaringan sesuai kriteria inklusi melalui judul, abstrak, dan pembacaan artikel yang menyeluruh. Hasil pencarian menunjukkan temuan artikel sebanyak 530 artikel dan sebanyak 26 artikel tersaring untuk dilakukan tinjauan lebih lanjut. Dari 26 artikel tersebut, terpilih artikel sejumlah 17 yang termasuk dalam kriteria inklusi.

Artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan artikel meliputi nama peneliti, tahun terbit artikel, bagian tanaman, pelarut yang digunakan, metode dan sampel uji serta hasil penelitian. Ringkasan artikel penelitian tersebut dimasukkan ke dalam tabel diurutkan sesuai alfabet dan tahun terbit artikel dan sesuai dengan format tersebut di atas. Data yang sudah terkumpul kemudian dicari persamaan dan perbedaannya lalu dibahas untuk menarik kesimpulan.

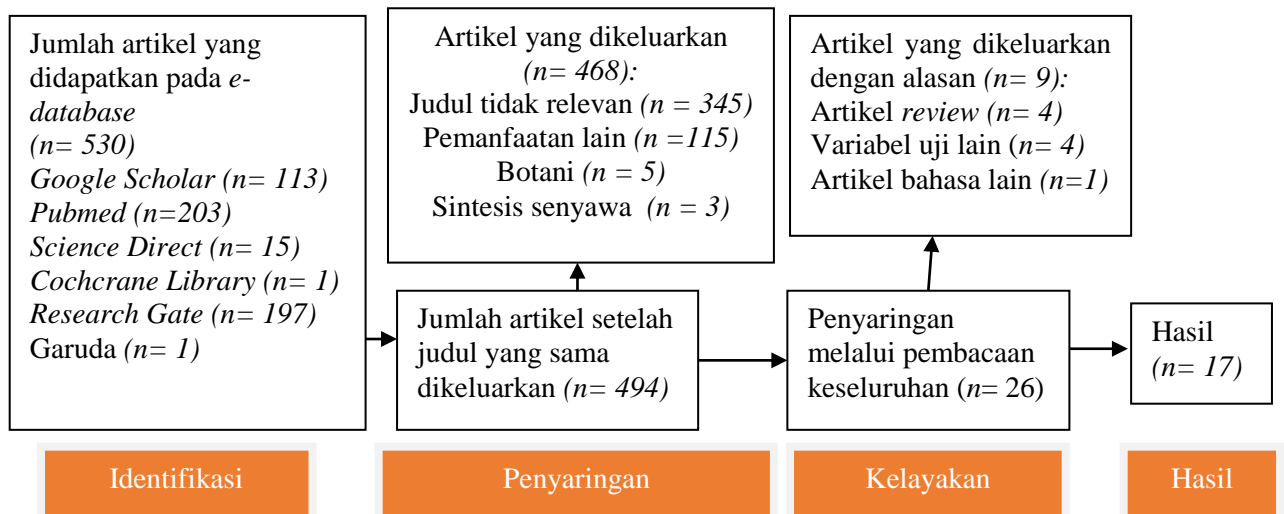
Pada beberapa penelitian dan pengobatan, bagian tanaman salam yang paling sering dimanfaatkan adalah daun, selain itu bagian tanaman lain yang dapat digunakan diantaranya berupa akar, buah, dan kulit batang (11). Bahan dalam pembuatan ekstrak salam dari hasil analisis 17 artikel terdiri atas bagian daun dan buah.

Pada beberapa uji fitokimia ekstrak daun salam memiliki beragam kandungan

senyawa aktif di antaranya flavonoid, tanin, saponin, alkaloida, minyak atsiri, dan fenol. Buah salam memiliki sebagian besar kandungan kimia yang sama dengan bagian daun, tetapi buah salam memiliki kandungan senyawa khas yaitu antosianin yang tidak dimiliki daun. Senyawa antosianin termasuk golongan flavonoid yang dimanfaatkan sebagai pewarna alami dan berkhasiat sebagai antioksidan tinggi (12).

Pengujian sitoksisitas yang dilakukan Kusuma *et al* (2011) mendapatkan hasil yang tidak berbeda jauh antara daun dan buah salam yang keduanya menimbulkan efek toksik yang lemah terhadap sampel uji, namun saat ini untuk pemanfaatan buah salam yang secara ekonomis masih kurang karena buah salam memiliki kuantitas daging buah yang sangat tipis dibandingkan daun salam yang sudah dimanfaatkan sangat luas oleh masyarakat.

Pada pengujian BSLT, ekstrak daun salam menunjukkan hasil yang lemah dan beberapa tidak menimbulkan toksik terhadap larva *Artemia salina* Leach. Mengacu pada hasil uji fitokimia, ekstrak daun salam memiliki kandungan senyawa aktif flavonoid, saponin dan tannin dalam kadar tertentu yang dapat memicu efek toksik sampai menimbulkan kematian terhadap larva *Artemia salina* leach. Mekanisme aktivitas senyawa aktif daun salam memicu gangguan pada proses pencernaan dan enzimatis larva *Artemia salina leach* secara akut yang



Gambar 1. Proses review dengan Flowchart PRISMA

menyebabkan terjadinya penurunan daya makan dan racun perut pada larva kemudian membuat larva mati (13).

Ada hubungan positif antara ketoksikan suatu senyawa dengan daya antiproliferasi terhadap sel kanker. Sitotoksitas terhadap larva *Artemia salina* Leach pada uji BSLT menunjukkan toleransi yang kuat dengan sitotoksitas terhadap 9 KB (kanker nasofaring), P388 (leukemia murine), dan sel kanker lainnya (14).

Pada pengujian dengan *immunoblotting* (*western blot*), Ekstrak etanol daun salam menunjukkan aktivitas promotor anti-tumor dengan adanya penekanan terhadap antigen (*tumor marker*) awal (EA) *diffuse* (D) dan *restricted* (R) dari sel Raji yang telah diberikan serum dari pasien karsinoma nasofaring dengan hasil ekstrak menunjukkan laju penghambatan yang kuat (15,16).

Beberapa senyawa aktif herbal dilaporkan dapat mengatur produksi antibodi IgM beberapa sel kultur. Pada keadaan normal, sel kultur hibridoma kanker (HB4C5) akan selalu memproduksi antibodi IgM. Ekstrak flavonoid metanol daun salam dapat menginduksi terjadinya penurunan produksi IgM dari sel HB4C5. Hal ini menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik senyawa aktif flavonoid di dalam sel kanker.

Ekstrak flavonoid daun salam mampu menurunkan jumlah aktivitas metabolit seluler pada mitokondria sel kanker untuk memproduksi ATP yang ditunjukkan dengan pembentukan kristal formazan ungu yang sedikit. Jumlah zat warna formazan yang dihasilkan berbanding lurus dengan jumlah sel yang aktif secara metabolik dan menunjukkan potensi reduksi sel. Dengan demikian, pengamatan ini konsisten dengan berkurangnya jumlah sel hidup pada percobaan ini dan menunjukkan adanya efek sitotoksik dari ekstrak flavonoid daun salam (21).

Pada penelitian Wicaksono *et al* (2013) dengan ekstrak etanol daun salam dapat memicu apoptosis dan menekan proliferasi dari sel kanker serviks HeLa dengan adanya peningkatan level ROS,

ekspresi caspase-3 dan *nuclear factor-kappa B* (NFkB) serta penurunan ekspresi HSP70 dengan hasil yang tidak jauh berbeda dengan kontrol positif cisplatin.

Peningkatan ekspresi NFkB (faktor transkripsi inti sel) menunjukkan adanya regulasi apoptosis sel. Penurunan ekspresi HSP70 menunjukkan adanya penurunan faktor transkripsi proliferasi sel. Peningkatan ROS akan memicu terjadinya apoptosis jalur intrinsik dengan memicu keluarnya sitokrom c pada mitokondria, kemudian sitokrom c akan menginduksi kaspase-9 untuk mengaktifkan kaspase-3 yang ada di inti sel untuk memicu program kematian (apoptosis).

Pada penelitian Hidayati *et al* (2020) dengan ekstrak etanol 96% daun salam mampu menghambat terbentuknya ekspresi p53 (*tumor suppressor gene*) yang mutan dari sel kanker serviks HeLa dengan hasil mendekati kontrol positif cisplatin. Ekstrak daun salam dapat merestorasi ekspresi p53 melalui jalur penghambatan kerja inhibitor p53, yang nantinya p53 berfungsi kembali untuk mengendalikan siklus sel, kematian sel yang terprogram (apoptosis).

Hasil uji sitotoksik menunjukkan ekstrak salam dan kontrol positif (cisplatin) yang tidak signifikan jauh, namun pada ekstrak dengan konsentrasi tertentu dapat berperan sebagai prooksidan maupun antioksidan dibandingkan kontrol yang linier dan stabil dalam dosis dengan potensi penghambatan (27,28).

Fotokemoterapi dalam perkembangan dan penggunaannya semakin meningkat dalam terapi potensi antikanker beberapa dekade terakhir. Ekstrak daun salam memiliki potensial sebagai bahan fotosensitasi dalam terapi fotokemoterapi karena memiliki 5 senyawa bioaktif fotosensitasi diantaranya pheophorbide-a, methyl pheophorbide-a, and methyl hydroxypheophorbide-a, pheophorbide-b dan hydroxypheophorbide-b yang secara selektif ditahan di dalam sel tumor dan menghasilkan spesies oksigen beracun (O<sub>2</sub>) ketika terkena cahaya dengan panjang gelombang yang tepat berperan sebagai fotokemoterapi (26)

Tabel 1. Hasil Ringkasan Artikel

No	Metode & Sampel Uji (Method & Sample Test)	Bagian Tanaman (Part of the plant)	Pelarut Ekstraksi (Extraction Solvent)	Hasil Penelitian (Results)	Penulis (Author, Year)	Pangkalan Data (Data Base)
1	<i>In vitro: Brine shrimp lethality test</i> (BSLT) Menggunakan larva <i>Artemia salina</i> Leach	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol)	Ekstrak daun salam menunjukkan efek toksik yang lemah dengan nilai LC <sub>50</sub> pada ekstrak etanol 70% daun salam adalah 707,945 µg/mL dan LC <sub>50</sub> pada ekstrak etanol 96% daun salam adalah 977,237 µg/mL	Dewijanti <i>et al.</i> , 2019 (17)	Researchgate
2	<i>In vitro: Brine shrimp lethality test</i> (BSLT) Menggunakan larva <i>Artemia salina</i> Leach	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol)	Ekstrak daun salam berpotensi toksik dengan menunjukkan nilai LC <sub>50</sub> ekstrak etanol daun salam adalah 347,2162 µg/mL	Fadli <i>et al.</i> , 2019 (13)	Google Scholar
3	<i>In vitro: Brine shrimp lethality test</i> (BSLT) Menggunakan larva <i>Artemia salina</i> Leach	Daun (Leaves), Buah masak (Ripened fruits), Buah belum masak (Unripe fruits)	Etanol (Ethanol)	Ekstrak etanol daun salam menunjukkan hasil LC <sub>50</sub> > 1000 µg/mL Ekstrak etanol buah salam yang masak menunjukkan hasil LC <sub>50</sub> 747,45 µg/mL Ekstrak etanol buah salam yang belum masak menunjukkan hasil LC <sub>50</sub> > 1000 µg/mL	Kusuma <i>et al.</i> , 2011 (14)	Science Direct
4	<i>In vitro: Brine shrimp lethality test</i> (BSLT) Menggunakan larva <i>Artemia salina</i> Leach	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol)	Penelitian menunjukkan nilai LC <sub>50</sub> ekstrak etanol daun salam adalah 75.85 mg/mL	Ramli <i>et al.</i> , 2020 (18)	Google Scholar
5	<i>In vitro: Brine shrimp lethality test</i> (BSLT) Menggunakan larva <i>Artemia salina</i> Leach	Daun (Leaves)	Hydromethanolic (Metanol (Methanol) : air suling (Distilled water) (1:10, w/v))	Penelitian menunjukkan nilai LC <sub>50</sub> ekstrak daun salam adalah 267.65±11.46 µg/mL	Razak <i>et al.</i> , 2019 (19)	Google Scholar
6	<i>In vitro: Immunoblotting Assay</i> Sel Raji (Human B lymphoblastoid cell line with Epstein-Barr virus) yang ditambahkan Human antisera of nasopharyngeal carcinoma	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol)	Ekstrak daun salam menunjukkan adanya memicu aktivitas anti-tumor dengan menekan antigen awal diffuse (EA-D) serta antigen awal restricted (EA-R) dalam rentang konsentrasi dari 50-200 µg/mL dan menekan sebagian dalam rentang konsentrasi 12,5-25 µg/mL terhadap sel Raji yg ditambahkan serum antigen dari pasien kanker nasofaring.	Ali <i>et al.</i> , 2000 (15)	Google Scholar
7	<i>In vitro: Inhibitory assay of Epstein-Barr virus (EBV) activation</i>	Daun muda dan tua (young and old Leaves)	Etanol (Ethanol)	Ekstrak etanol daun salam muda dan tua pada konsentrasi 200 µg/mL menunjukkan adanya aktivitas menghambat yang kuat terhadap sel dengan nilai inhibitory rate (IR) dan cell viability	Mooi <i>et al.</i> , 1999 (16)	Google Scholar

	Raji cells (human B lymphoblastoid cell line with Epstein-Barr virus) yang ditambahkan Human antisera of nasopharyngeal carcinoma			(CV) masing-masing adalah 100%; 33,7% pada daun muda dan 72,28%; 98,33% pada daun tua		
8	<i>In vitro</i> : Inhibitory assay of Epstein-Barr virus (EBV) activation Raji cells (human B lymphoblastoid cell line with Epstein-Barr virus) yang ditambahkan Human antisera of nasopharyngeal carcinoma	Daun (Leaves)	Metanol (Methanol)	Ekstrak metanol daun salam pada konsentrasi 200 µg/mL menunjukkan adanya aktivitas menghambat yang kuat terhadap sel dengan nilai <i>inhibitory rate</i> (IR) 86% dan <i>cell viability</i> (CV) > 90%	Murakami <i>et al.</i> , 2000 (20)	Google Scholar
9	<i>In vitro</i> : WST-8 cytotoxicity assay & apoptosis assay Menggunakan sel hibridoma HB4C5 (Human hibridoma cell line) dan sel adenokarsinoma kolon-26 (Colon 26 adenocarcinoma cell line from BALB/c mice)	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol), Metanol (Methanol), <i>n</i> -heksan ( <i>n</i> -hexane), kloroform (chloroform) dan etil asetat (ethyl acetate)	Ekstrak metanol daun salam dengan konsentrasi > 10 µg/mL menginduksi adanya pengurangan produksi IgM pada sel HB4C5 secara nyata. Ekstrak flavonoid daun salam dengan konsentrasi 50 ppm (µg/mL) menunjukkan adanya pengurangan jumlah formazan larut air pada sel kolon 26 yang signifikan. Ekstrak kasar ( <i>crude</i> ) daun salam menginduksi siklus sel ke fase istirahat ( <i>cell cycle arrest</i> ) pada sel HB4C5 dari fase G1 menuju fase S Ekstrak flavonoid daun salam memicu adanya penumpukan pada siklus sel di fase G2/M	Sulistiyan <i>et al.</i> , 2014 (21)	Google Scholar
10	<i>In vitro</i> : MTT cytotoxicity assay Menggunakan PBMCs (Human peripheral blood mononuclear cells)	Daun (Leaves)	Air yang terdeionisasi (Deionized water), Metanol (Methanol), <i>n</i> -heksan ( <i>n</i> -hexane),	Ekstrak dan minyak essensial daun salam tidak menunjukkan adanya kerusakan sel yang berarti dengan nilai IC <sub>50</sub> > 1000 µg/mL terhadap PBMCs	Jumaat <i>et al.</i> , 2017 (22)	Google Scholar
11	<i>In vitro</i> : MTT cytotoxicity assay Menggunakan sel 4T1 (Mouse mammary carcinoma cell line) dan MCF-7 (Human mammary carcinoma)	Daun (Leaves)	Hydromethanolic yang terdiri metanol (Methanol) : air suling (Distilled water) (80:20, v/v)	Ekstrak <i>hydromethanolic</i> daun salam pada penelitian ini menunjukkan nilai IC <sub>50</sub> pada sel 4T1 672.57±59.42 dan MCF-7 126.05±50.89	Nordin <i>et al.</i> , 2019 (23)	Pubmed

12	<i>In vitro</i> : MTT cytotoxicity assay Menggunakan sel Vero (Mammalian epithelial cell line)	Daun (Leaves)	Metanol (Methanol)	Ekstrak metanol daun salam pada penelitian ini menunjukkan nilai IC <sub>50</sub> pada sel vero sebesar 53,5 µg/mL	Perumal <i>et al.</i> , 2012 (24)	Google Scholar
13	<i>In vitro</i> : MTT cytotoxicity assay Menggunakan sel B16-F0 (Murine melanoma cell line)	Daun (Leaves)	Metanol (Methanol)	Ekstrak metanol daun salam pada penelitian ini dengan rentang dosis 25-200 µg/mL yang diberikan ke sel B16-F0 menunjukkan adanya penurunan dalam pembentukan melanin ekstraseluler sekitar 20-80% dengan viabilitas sel yang tinggi	Setyawati <i>et al.</i> , 2018 (25)	Pubmed
14	<i>In vitro</i> : Photocytotoxicity dengan MTT assay Menggunakan Promyelocytic leukemia HL-60 cell-line	Daun (Leaves)	Metanol (Methanol), n-heksan (n-hexane), etil asetat (Ethyl acetate), air (Aqueous)	Konsentrasi 5 µg/ml daun salam memiliki senyawa bioaktif <i>pheophorbides</i> dengan angka penghambatan viabilitas sel 83,3-86,1% terhadap kelangsungan hidup sel	Har <i>et al.</i> , 2012 (26)	
15	<i>In vitro</i> : MTT cytotoxicity assay dan imunohistokimia Menggunakan sel HeLa CCL-2 (Cervix cell lines)	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol)	Pada pengujian didapatkan ekstrak etanol daun salam dengan teknik maserasi dan teknik soxhlet secara berurutan menunjukkan hasil 10,16 µg/mL (76%) dan 11,62 µg/mL (63%)	Wicaksono <i>et al.</i> , 2013 (27)	Garuda
16	<i>In vitro</i> : imunohistokimia (indirect immunohistochemistry) Menggunakan sel HeLa (HeLa cell-line)	Daun (Leaves)	Etanol (Ethanol)	Pemberian ekstrak etanol 96% daun salam dengan dosis 312 µg/mL mampu menghambat ekspresi protein p53 mutan pada sel kanker serviks HeLa	Hidayati <i>et al.</i> , 2020 (28)	Researchgate
17	<i>In vitro</i> : MTT cytotoxicity assay <i>In vivo</i> : Embryocytotoxicity Uji <i>in vitro</i> menggunakan sel 3T3-L1, 1.1 B4, dan WRL-68 Uji <i>in vivo</i> menggunakan zebrafish ( <i>Danio rario</i> )	Daun (Leaves)	Akuades (Aquadest)	Pada uji <i>in vitro</i> , daun salam memberikan efek IC <sub>50</sub> pada sel 3T3-L1, 1.1 B4, dan WRL-68 secara berurutan adalah (2,430 mg/mL; 0,365 mg/mL; 2,213 mg/mL) Pada uji <i>in vivo</i> , daun salam memberikan efek LC <sub>50</sub> pada 48 hpf dan 96 hpf berurutan yaitu 0,9212 mg/mL dan 0,06039 mg/mL	Ismail <i>et al.</i> , 2017 (8)	Pubmed

Pada hasil fitokimia, ekstrak daun salam memiliki kandungan kumarin (minyak atsiri) dan eugenol (fenol) yang berperan penting dalam menghambat efek ROS. Eugenol merupakan senyawa utama daun salam yang memiliki efek yang menguntungkan sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker (8).

Menurut Nordin *et al* (2019) diketahui banyak penelitian menemukan bahwa efeknya senyawa aktif pada herbal akan berbeda ketika diuji antara *in vitro* dan *in vivo*, dan mungkin, itu akan lebih manjur maupun lebih lemah. Hal ini dikarenakan hewan memiliki sistem kekebalan dan lingkungan mikro seperti hormon, sehingga efek yang diperoleh dari ekstrak mungkin berbeda secara *in vivo* dibandingkan dengan *in vitro*.

Secara pemanfaatan, bagian tanaman salam yang berpotensi sebagai antikanker adalah daun. Daun memiliki kandungan senyawa aktif secara kuantitatif lebih baik dibandingkan buah. Ekstrak daun salam paling optimal didapatkan dengan pelarut etanol dan dosis 50-200 µg/ml. Senyawa aktif yang memiliki potensi antikanker adalah flavonoid.

Ekstrak Flavonoid daun salam memicu terjadinya apoptosis dan menekan proliferasi dari sel kanker dengan adanya peningkatan level ROS, ekspresi kaspase-3 dan *nuclear factor-kappa B* (NFκB) serta penurunan ekspresi HSP70. Ekstrak daun salam juga mampu menurunkan jumlah aktivitas metabolit seluler (mitokondria) sel kanker untuk memproduksi ATP. Pada pengujian ekstrak daun salam, uji *in vitro* masih dijadikan pilihan utama dengan metode MTT *assay* dan sel kultur HeLa serviks sebagai sampel karena memiliki sensitivitas yang baik terhadap ekstrak dibandingkan metode BSLT dengan sampel larva *Artemia salina* yang lebih menekankan pada hasil yang cepat, murah dan mudah.

Data MIC (*minimum inhibitor concentration*) yang diperoleh dari uji *in vitro* dan *in vivo* dapat mendukung klaim praktisi tradisional dan membantu isolasi senyawa aktif dari bagian utama tanaman yang telah disaring mengandung senyawa

aktif dalam keperluan penelitian yang lebih lanjut (23).

#### 4. KESIMPULAN

Daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) memiliki potensi sebagai terapi alternatif maupun kombinasi dalam terapi kanker. Senyawa aktif ekstrak daun salam dengan pelarut etanol dan dosis 50-200 µg/ml dapat menimbulkan efek antiproliferasi dan apoptosis yang paling kuat terhadap sel kanker pada pengujian *in vitro* dengan metode MTT *assay* dan sel kultur HeLa serviks sebagai sampel. Kandungan senyawa aktif yang paling berpotensi sebagai antikanker yaitu flavonoid. Potensi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp) tersebut perlu diteliti lebih lanjut secara *in vivo* terkait dosis optimal, keamanan jangka panjang, serta efek samping penggunaannya sehingga pengembangan untuk terapi kanker dapat tercapai.

Kesimpulan berisi rangkuman singkat atas hasil penelitian/pengabdian kepada masyarakat dan pembahasan.

#### REFERENSI

1. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2020 [dikutip 4 Januari 2021]. Tersedia pada: <https://gco.iarc.fr>
2. Sofia R, Tahlil T. Pengalaman Pasien Kanker dalam Menghadapi Kemoterapi. *J Ilmu Keperawatan*. 2018;6(2):81–91.
3. Fitriatuzakiyyah N, K. Sinuraya R, M. Puspitasari I. Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia. *Indones J Clin Pharm*. 2017;6(4):311–20.
4. Hasanah SN, Widowati L. Jamu Pada Pasien Tumor/Kanker sebagai Terapi Komplementer. *J Kefarmasian Indones*. 2016;6(1):49–59.
5. Santoso HB. Daun Salam: Sembuhkan Diare, Maag, Diabetes, dan Kudis serta Menurunkan Kolesterol. Yogyakarta:



- Pohon Cahaya Semesta; 2019. 9–10 hal.
6. Novira PP, Febrina E. Review Artikel: Tinjauan Aktivitas Farmakologi Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* (Wight.) Walp). *Farmaka*. 2018;16(2):288–97.
  7. Arifin B, Hasnirwan H. Isolasi Senyawa Flavonoid dari Daun Salam (*Polyanthes folium*). In: SEMIRATA. 2015. hal. 277–83.
  8. Ismail HF, Hashim Z, Soon WT, Rahman NSA, Zainudin AN, Majid FAA. Comparative study of herbal plants on the phenolic and flavonoid content, antioxidant activities and toxicity on cells and zebrafish embryo. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2017;7(4):452–65. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.006>
  9. Khoirunnisa I, Sumiwi SA. Peran Flavonoid pada berbagai Aktivitas Farmakologi. *Farmaka*. 2019;17(2):131–42.
  10. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. *Nutrients*. 2020;12(2):1–25.
  11. Harismah K, Chusniatun. Pemanfaatan Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) sebagai Obat Herbal dan Rempah Penyedap Makanan. *War LPM*. 2016;19(2):110–8.
  12. Ariviani S. Total Antosianin Ekstrak Buah Salam dan Korelasinya. *Agrointek*. 2010;4(2):121–7.
  13. Fadli, Suhaimi, Idris M. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp.) dengan Metode BSLT (Brine Shrimp Lethality Test). *Med Sains*. 2019;4(1):35–42.
  14. Kusuma IW, Kuspradini H, Arung ET, Aryani F, Min YH, Kim JS, et al. Biological Activity and Phytochemical Analysis of Three Indonesian Medicinal Plants, *Murraya koenigii*, *Syzygium polyanthum* and *Zingiber purpurea*. *JAMS J Acupunct Meridian Stud* [Internet]. 2011;4(1):75–9. Tersedia pada: [http://dx.doi.org/10.1016/S2005-2901\(11\)60010-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2005-2901(11)60010-1)
  15. Ali AM, Mooi LY, Yih Yih K, Norhanom AW, Mat Saleh K, Lajis NH, et al. Anti-tumor promoting activity of some Malaysian traditional vegetable (ulam) extracts by immunoblotting analysis of Raji cells. Vol. 6, *Natural Product Sciences*. 2000. hal. 147–50.
  16. Mooi LY, Ali AM, Norhanom AB, Salleh KM, Murakami A, Koshimizu K. Anti-tumor promoting activity of some Malaysian traditional vegetables (ulam). Vol. 5, *Natural Product Sciences*. 1999. hal. 33–8.
  17. Dewijanti ID, Mangunwardoyo W, Artanti N, Hanafi M. Bioactivities of Salam leaf (*Syzygium polyanthum* (Wight) Walp). *AIP Conf Proc*. 2019;2168(November).
  18. Ramli S, Radu S, Shaari K, Rukayadi Y. Toxicity analysis of *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp. leaves extract and its stability against different pH and temperature. *Emirates J Food Agric*. 2020;32(6):461–8.
  19. Razak RA, Shariff M, Yusoff FMD, Ismail IS. Bactericidal efficacy of selected medicinal plant crude extracts and their fractions against common fish pathogens. *Sains Malaysiana*. 2019;48(8):1601–8.
  20. Murakami A, Ali AM, Mat-Salleh K, Koshimizu K, Ohigashi H. Screening for the in vitro anti-tumor-promoting activities of edible plants from Malaysia. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2000;64(1):9–16.
  21. Sulistiyani, Falah S, Wahyuni WT, Sugahara T, Tachibana S, Syaefudin. Cellular Mechanism of the Cytotoxic Effect of Extracts from *Syzygium Polyanthum* Leaves. *Am J Drug Discov Dev*. 2014;4(2):90–101.
  22. Jumaat SR, Tajuddin SN, Sudmoon R, Chaveerach A, Abdullah UH, Mohamed R. Chemical constituents and toxicity screening of three aromatic plant species from Peninsular Malaysia. *BioResources*. 2017;12(3):5878–96.
  23. Nordin ML, Othman AA, Kadir AA, Shaari R, Osman AY, Mohamed M.

- Antibacterial and cytotoxic activities of the *Syzygium polyanthum* leaf extract from Malaysia. *Vet World*. 2019;12(2):236–42.
24. Perumal S, Mahmud R, Piaru SP, Cai LW, Ramanathan S. Potential antiradical activity and cytotoxicity assessment of *Ziziphus mauritiana* and *syzygium polyanthum*. *Int J Pharmacol*. 2012;8(6):535–41.
25. Setyawati A, Hirabayashi K, Yamauchi K, Hattori H, Mitsunaga T, Batubara I, et al. Melanogenesis inhibitory activity of components from Salam leaf (*Syzygium polyanthum*) extract. *J Nat Med [Internet]*. 2018;72(2):474–80. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s11418-018-1171-4>
26. Har LW, Shaari K, Boon LH, Kamarulzaman FA, Ismail IS. Two new phloroglucinol derivatives and five photosensitizing pheophorbides from *Syzygium polyanthum* leaves (salam). *Nat Prod Commun*. 2012;7(8):1033–6.
27. Wicaksono FM, Sari DSP, Sekti BH, Sari Y, Natalia E, Lyrawati D, et al. Piperantha : Inovasi Terapi Kombinasi Ekstrak Daun Salam (*Eugenia Polyantha*) Dan Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Terhadap Peningkatan Aktivitas FAS/FAS-L Pada Regresi Pertumbuhan Kanker Serviks Secara in Vitro. *Bonutari*. 2013;(2005):5.
28. Hidayati W, Sjahid LR, Ismalasari W, Kusmardi K. Potensi Ekstrak Etanol 96% Daun Salam (*Syzygium polyanthum* Wight. (Walp.)) terhadap Ekspresi p53 pada Sel Kanker HeLa Cell Lines. *J Kefarmasian Indones*. 2020;79–86.