

REVIEW JURNAL : KLASIFIKASI DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI DARI SENYAWA AKTIF FLAVONOID

Faizal Alfaridz, Riezki Amalia

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp. / Fax. (022) 7796200
Email: faizal15003@unpad.mail.ac.id

ABSTRAK

Flavonoid merupakan salah satu metabolit sekunder penting pada tumbuhan. Secara umum klasifikasi flavonoid terdiri dari flavon, flavonol, flavanol, flavanone, antosianidin, dan kalkon. Klasifikasi flavonoid ini tergantung pada perbedaan substitusi struktur flavonoid dan perbedaan ini menyebabkan aktivitas farmakologi yang beragam. Perbedaan aktivitas farmakologi flavonoid diantaranya adalah sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-diabetes, dan anti-bakteri. Pada studi pustaka ini akan dibahas aktivitas farmakologi potensial flavonoid sebagai anti-oksidan.

Kata Kunci : Flavonoid, Klasifikasi, Anti-oksidan

ABSTRACT

Flavonoids are one of the important secondary metabolites in plants. Thus, flavonoids classification are flavones, flavonols, flavanols, flavanones, anthocyanins, and chalcone. This classification depends on the substitution of the flavonoid structure and leads to various pharmacological activities. Differences in pharmacological activities of flavonoids are as anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-diabetic, and anti-bacterial. This literature study will be focusing potential pharmacological activities of flavonoids as anti-oxidants.

Keywords : Flavonoids, Classification, Antioxidant

1. Pendahuluan

Metabolit sekunder pada tanaman telah diketahui memberikan efek farmakologis, diantaranya antioksidan, sitotoksik, antimikroba dan antivirus (Hassanein *et al.*, 2015). Salah satu metabolit sekunder yang penting pada tumbuhan adalah flavonoid yang merupakan turunan dari 2-phenyl-benzyl- γ -pyrone

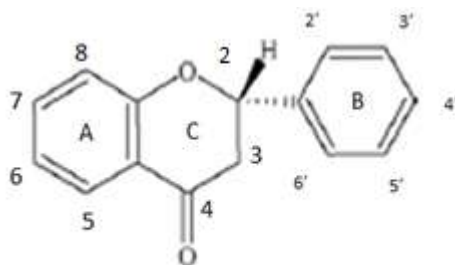
dengan biosintesis menggunakan jalur fenilpropanoid. Flavonoid pada tumbuhan berperan memberi warna, rasa pada biji, bunga, dan buah serta aroma (Mierziak *et al.*, 2014), serta melindungi tumbuhan dari pengaruh lingkungan, sebagai antimikroba, dan perlindungan dari paparan sinar UV. Dalam bidang kesehatan, flavonoid berperan sebagai anti bakteri, anti oksidan, anti

Flavonoid merupakan kelompok polifenol dan diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia serta biosintesisnya (Seleem *et al.*, 2017). Struktur dasar flavonoid terdiri dari dua gugus aromatik yang digabungkan oleh jembatan karbon ($C_6-C_3-C_6$) (Uzel *et al.*, 2005). Flavonoid diklasifikasikan sebagai flavon, flavanone, flavonol, katekin, flavanol, kalkon dan antosianin (Panche *et al.*, 2016). Pembagian kelompok flavonoid didasarkan pada perbedaan struktur terutama pada substitusi karbon pada gugus aromatik sentral dengan beragamnya aktivitas farmakologi yang ditimbulkan (Wang *et al.*, 2018).

Farmaka

Suplemen Volume 16 Nomor 3

terjadinya glikosilasi. Aktivitas farmakologi yang dimiliki flavonol adalah antioksidan. Gugus aromatic cincin B merupakan gugus yang bertanggung jawab atas aktivitas flavonol karena ikatan rangkap konjugasi pada nomor 2' dan 3' memiliki kemampuan untuk perpindahan elektron dari cincin B menuju radikal bebas dan memecah radikal bebas (Makris *et al.*, 2006). Tanaman yang banyak mengandung flavonol adalah: tomat, apel, anggur, bawang, beri dan lain lain (Panche *et al.*, 2016).



Gambar 2. Struktur Kerangka Flavonol

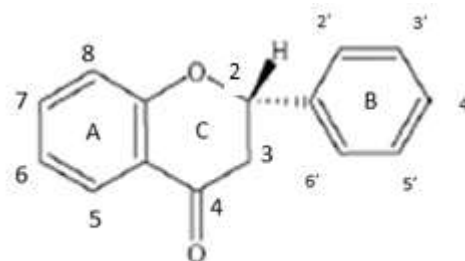
(Kumar and Pandey, 2013)

2.1.3. Flavanon

Flavanon merupakan flavonoid yang paling banyak terdapat pada famili *Compositae*, *Leguminosae* dan *Rutaceae*. Senyawa itu terdapat pada akar, batang, bunga, buah, biji, dan rizoma (Brodowska, 2017). Senyawa flavanol diantaranya adalah naringin, naringenin, ponkiretin, pinocembrin, dan *lonchocarpol A* (Cushnie and Lamb, 2005). Ciri dari flavanon ini adalah cincin C yang saturasi, memiliki

3

ikatan rangkap diantara posisi 2 dan 3 dan ini yang membedakan dengan flavon. Tumbuhan yang banyak mengandung flavanon adalah jeruk, anggur dan lemon (Panche *et al.*, 2016). Aktivitas farmakologi flavanone adalah antioksidan dan antiinflamasi. Sebagai antioksidan flavanone berperan dalam memecah radikal bebas oleh gugus OH sedangkan pada antiinflamasi flavanone menghambat pembentukan sitokin pro-inflamasi pada makrofaga, mengurangi produksi nitrat dan nitrit yang menjadi indikator proses inflamasi (Bodet *et al.*, 2008; Inês Amaro *et al.*, 2009).



Gambar 3. Struktur Kerangka Flavanon

(Cushnie and Lamb, 2005).

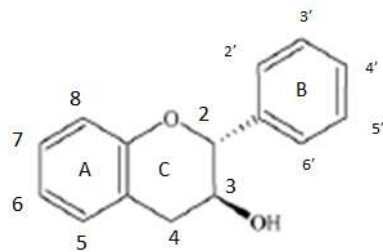
2.1.4. Flavanol

Flavanol atau disebut juga katekin, merupakan derivat dari flavanone dengan penambahan gugus hidroksi. Perbedaan yang mencolok yaitu tidak adanya ikatan rangkap pada posisi 2 dan 3 serta gugus hidroksi yang selalu menempel di posisi 3 pada cincin C (Panche *et al.*, 2016). Flavanol

Farmaka

Suplemen Volume 16 Nomor 3

banyak ditemukan pada tumbuhan seperti teh, kiwi, apel, kakao, dan anggur merah. Mengonsumsi flavanol sebanyak 176-185 mg terbukti meningkatkan kadar nitrit oksida pada darah perokok dengan mekanisme meningkatkan dilatasi pembuluh darah. Senyawa flavanol diantaranya adalah katekin, epikatekin, dan galokatekin yang dapat dibagi lagi menjadi turunan yang lebih kompleks (Brodowska, 2017).



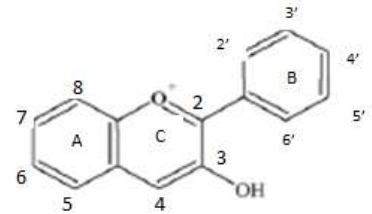
Gambar 4. Struktur Kerangka Flavanol
(Cushnie and Lamb, 2005).

2.1.5. Antosianidin

Merupakan pigmen yang bertanggung jawab terhadap warna pada tumbuhan. Antosianidin ini banyak ditemukan pada kakao, sereal, kacang-kacangan, madu, teh, dan beri-berian (Brodowska, 2017; Panche *et al.*, 2016). Antosianidin yang umum ditemukan adalah aglikon dengan struktur dasarnya *flavylium*. Senyawa yang paling banyak ditemukan adalah *cyanidin*, *pelargonidin*, *delphinidin*, *malvidin*, *petunidin*, dan *peonidin* (Brodowska, 2017). Aktivitas farmakologi antosianidin berperan

4

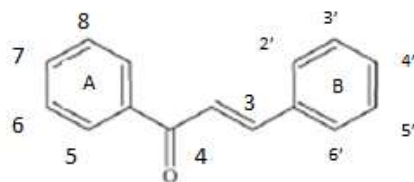
penting pada penyakit kardiovaskular dengan mekanisme menekan ekspresi pada *vascular endothelial growth factor* (VEGF), mengaktifasi protein kinase *p38 mitogen* dan kinase pada *c-Jun N-terminal* (JNK) (Oak *et al.*, 2006).



Gambar 5. Struktur Kerangka Antosianidin
(Cushnie and Lamb, 2005).

2.1.6. Kalkon

Merupakan flavonoid yang unik karena dibedakan dengan tidak adanya cincin aromatik yang merupakan basis rangka dari flavonoid itu sendiri. Senyawa kalkon diantaranya adalah *phloridzin*, *arbutin*, *phloretin*, dan *chlarconaringenin* (Panche *et al.*, 2016). Aktivitas farmakologi yang telah diteliti Hatti *et al.* (2009) menunjukkan potensi sebagai *steroid-genesis modulator* pada enzim 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD), dan 17β -HSD. Umumnya kalkon ditemukan pada tumbuhan seperti tomat, stroberi, pir, beri-berian dan gandum (Panche *et al.*, 2016).



Gambar 6. Struktur Kerangka Kalkon
(Cushnie and Lamb, 2005).

2.2. Penelitian Terkait Aktivitas Farmakologi dari Flavonoid

2.2.1. Anti-Inflamasi

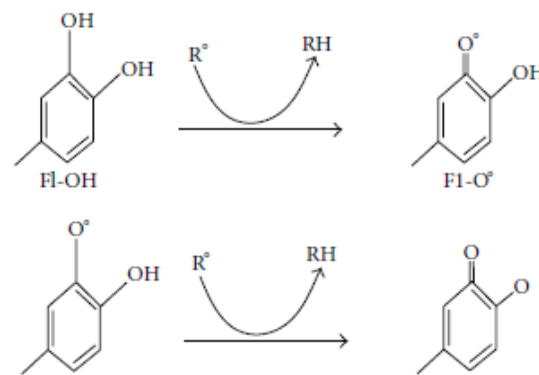
Inflamasi adalah peradangan sebagai akibat mekanisme perlindungan diri terhadap zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Saat zat asing masuk ke dalam tubuh, tubuh bereaksi dengan melepaskan senyawa prostaglandin, leukotriene, interleuin, nitrit oksida, dan proinflamatori sitokin (Wang *et al.*, 2018). Inflamasi terjadi akibat integrasi enzim COX-1 dan COX-2 dengan prostaglandin, enzim COX-2 yang dihasilkan maka akan menstimulasi rasa sakit. Umumnya sifat anti-inflamasi ini diakibatkan oleh ikatan rangkap karbon dengan karbon. Ikatan rangkap ini bekerja dengan cara menghambat ikatan protein kinase serin-treonin pada situs katalitik enzim. Apabila enzim ini berikatan dengan protein kinase serin-treonin akan menyebabkan aktivasi sel yang melibatkan sistem imun (Tuñón *et al.*, 2009). Studi *in*

silico yang dilakukan oleh Madeswaran *et al.* (2011) antara flavonoid dan obat standar Celecoxib menunjukkan bahwa flavonoid dari golongan flavonol, flavon, dan isoflavon potensial sebagai anti-inflamasi. Hal ini dibuktikan dengan energi ikatan flavonoid pada situs siklooksigenase yaitu -8.77 kcal/mol hingga 6.24 kcal/mol yang tidak berbeda jauh jika dibanding standar Celecoxib (-8.30 kcal/mol) (Madeswaran *et al.*, 2012). Menurut Sangeetha *et al.* (2016) flavonoid sebagai anti-inflamasi bekerja dengan cara memproduksi pro inflamatori mediator menstimulasi sel yang berkaitan dengan inflamasi seperti limfosit, monosit, *natural killer* sel, neutrophil, makrofaga, dan sel mastosit.

2.2.2. Anti-Oksidan

Flavonoid erat kaitannya dengan antioksidan karena memiliki kemampuan untuk memecah radikal bebas (Jung *et al.*, 2003). Mekanisme pencegahan radikal bebas oleh flavonoid dapat dibagi menjadi tiga yaitu: memperlambat pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS), memecah ROS dan meregulasi/proteksi dengan antioksidan (Halliwell and Gutteridge, 1998). Penelitian lebih lanjut oleh Procházková *et al.* (2011) menunjukkan flavonoid juga menstimulasi enzim antioksidan internal, supresi enzim terkait pembentukan radikan bebas, dan mengikat logam. Gugus hidroksi yang

terdapat pada cincin B dianggap mempunyai peran penting dalam pemecahan ROS (Halliwell and Gutteridge, 1998). Menurut Sangeetha *et al.* (2016) gugus hidroksil diyakini yang paling berperan dalam proses pemecahan radikal bebas karena dapat melakukan proses donor hidrogen. Hal ini juga didukung oleh penelitian Korkina & Afanasev (1996) yang menyatakan gugus hidroksi pada flavonoid memiliki reaktivitas yang tinggi sebagai donor hidrogen akan menstabilkan radikan bebas. Kapasitas flavonoid sebagai antioksidan secara *in vitro* telah dibuktikan dengan banyak studi penunjang bertahun-tahun kebelakang dan dianggap potensial untuk dilakukan pengembangan pada industri obat maupun makanan (Panche *et al.*, 2016). Gambar 7 menunjukkan proses pemecahan ROS yang melibatkan gugus hidroksi pada cincin aromatik B yang mendonorkan hidrogen dan elektron kepada gugus radikal hidroksil, peroksil dan peroksinitrat menjadi tidak berbahaya.



Gambar 7. Proses Pemecahan ROS (R') oleh Flavonoid (Kumar and Pandey, 2013).

2.2.3. Anti-Diabetes

Penyakit diabetes melitus merupakan keadaan dimana glukosa darah berlebih dan insulin tidak dapat mengkompensasi kelebihan glukosa tersebut (Wang *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2015) menunjukkan bahwa buah *bayberry* memiliki efek farmakologis yang berperan penting pada sel HepG2 berkaitan dengan metabolisme glukosa pada hati. Dalam sel HepG2 terdapat *Sodium-Glucose Cotransporter* (SGLT) yang mengatur kadar glukosa darah. Pada pasien diabetes SGLT mengalami mutasi dan menyebabkan keadaan hiperglikemi. Flavonoid memiliki gugus *C-Aryl glucoside* yang menghambat SGLT dengan mekanisme memutus ikatan glikosida pada SGLT (Washburn, 2009). Flavonoid jenis kalkon dianggap potensial sebagai antidiabetes karena efektif sebagai Alfa-glukosidase yang berfungsi mengatur

homeostasis gula (Hummel *et al.*, 2012).

Selain itu, katekin pada teh hitam sangat potensial sebagai anti-diabetes karena dapat menstimulasi Alfa-amilase dan Alfa-glukosidase yang dapat memecah karbohidrat (Brodowska, 2017). Secara umum, flavonoid menstimulasi enzim yang terdapat pada manusia dengan mekanisme terlampir pada tabel berikut :

Tabel 1. Mekanisme Flavonoid dalam Mencegah Diabetes (Sangeetha *et al.*, 2016)

Stimulasi Enzim	Mekanisme
<i>α-glucosidase</i>	Memecah karbohidrat, membantu absorpsi karbohidrat dan meningkatkan sensitivitas insulin
<i>Aldose reductase</i>	Memecah glukosa pada jalur <i>polyol</i>
PPAR-g	Membantu meregulasi asam lemak dan metabolisme glukosa

2.2.4. Antibakteri

Flavonoid disintesis pada tanaman salah satunya untuk melindungi diri dari infeksi bakteri. Aktivitas antibakteri flavonoid telah banyak diuji secara *invitro* dan menunjukkan aktivitas terhadap banyak bakteri (Kumar

and Pandey, 2013). Contoh flavonoid yang telah terbukti mempunyai aktivitas antibakteri adalah apigenin, galangin, naringenin, epigalokatekin galat, dan derivatnya, flavon, dan isoflavon (Cushnie and Lamb, 2005). Penelitian yang dilakukan Wang *et al.* (1992) menunjukkan pengkompleksan 5-hidroksi-7,4'-dimetoksiflavon dengan logam metal meningkatkan aktivitas antibakteri. Aktivitas ini diakibatkan oleh 3,4-hidroksi pada cincin C. Dengan adanya gugus hidroksi tersebut flavonoid akan membentuk kompleks dengan protein pada bakteri dan melisis membran bakteri tersebut (Cushnie and Lamb, 2005). Penelitian terbaru yang dilakukan Tsou *et al.* (2016) terhadap bakteri *Salmonella* pencernaan menunjukkan mekanisme pengikatan flavonoid kepada *type III secretion system* (T3SS) bakteri secara kovalen yang mengakibatkan inhibisi invasi pada sel epitel. Pengujian antibakteri ini juga dilakukan terhadap 13 macam senyawa fenol yang diujikan kepada beberapa bakteri seperti *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus nervous*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*, dan *Eschericia coli* dengan metode difusi agar. Hasil yang didapatkan yaitu flavon, kuersetin, dan naringenin terbukti memiliki kemampuan untuk menghambat

pertumbuhan bakteri tersebut (Rauha *et al.*, 2000).

3. Kesimpulan

Berdasarkan pokok bahasan yang telah dibahas, flavonoid mempunyai banyak aktivitas farmakologi dengan masing-masing mekanisme aksi terutama sebagai anti oksidan dengan mekanisme pemecahan radikal bebas. Dengan dasar struktur flavonoid yang dapat melakukan donor hidrogen pada radikal bebas menjadikannya potensial sebagai anti-oksidan dibandingkan aktivitas farmakologi lain. Kedepannya diharapkan dengan kapasitas *in vitro* dan *in vivo* flavonoid yang potensial sebagai anti-oksidan dapat dikembangkan pada industry obat dan makanan sebagai produk dengan kemampuan mencegah radikal bebas.

4. Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan, dan atau publikasi artikel ini.

5. Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Riezki Amalia, Ph.D selaku dosen pembimbing dan Rizky Abdulah, Ph.D., Apt selaku dosen pengampu mata kuliah Metodologi Penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Bodet, C., La, V.D., Epifano, F., Grenier, D., 2008. Naringenin has anti-inflammatory properties in macrophage and ex vivo human whole-blood models. *J. Periodontal Res.* 43, 400–407
- Brodowska, K.M., 2017. Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *Eur. J. Biological Res.* 7, 108–123.
- Cushnie, T.P.T., Lamb, A.J., 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26, 343–356.
- Halliwel, B., Gutteridge, J.M., 1998. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, United Kingdom.
- Hummel, C.S., Lu, C., Liu, J., Ghezzi, C., Hirayama, B.A., Loo, D.D.F., Kepe, V., Barrio, J.R., Wright, E.M., 2012. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 302, 373–382.
- Inês Amaro, M., Rocha, J., Vila-Real, H., Eduardo-Figueira, M., Mota-Filipe, H., Sepodes, B., Ribeiro, M.H., 2009. Anti-inflammatory activity of naringin and the biosynthesised naringenin by naringinase immobilized in microstructured materials in a model of DSS-induced colitis in mice. *Food Res. Int.* 42, 1010–1017.
- Jung, H.A., Jung, M.J., Kim, J.Y., Chung, H.Y., Choi, J.S., 2003. Inhibitory activity of flavonoids from *Prunus davidiana* and other flavonoids on total ROS and hydroxyl radical generation. *Arch. Pharm. Res.* 26, 809–815.
- Korkina, L.G., Afanas'Ev, I.B., 1996. Antioxidant and Chelating Properties of

- Flavonoids. *Adv. Pharmacol.* 38, 151–163.
- Kumar, S., Pandey, A.K., 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Sci. World J.* 1–16.
- Madeswaran, A., Umamaheswari, M., Asokkumar, K., Sivashanmugam, T., Subhadradevi, V., Jagannath, P., 2012. Discovery of potential cyclooxygenase inhibitors using in silico docking studies. *Bangladesh J. Pharmacol.* 7, 21–27.
- Makris, D.P., Kallithraka, S., Kefalas, P., 2006. Flavonols in grapes, grape products and wines: Burden, profile and influential parameters. *J. Food Compos. Anal.* 19, 396–404.
- Mierziak, J., Kostyn, K., Kulma, A., 2014. Flavonoids as important molecules of plant interactions with the environment. *Mol. Basel Switz.* 19, 16240–16265.
- Oak, M.-H., Bedoui, J.E., Madeira, S.V.F., Chalupsky, K., Schini-Kerth, V.B., 2006. Delphinidin and cyanidin inhibit PDGF(AB)-induced VEGF release in vascular smooth muscle cells by preventing activation of p38 MAPK and JNK. *Br. J. Pharmacol.* 149, 283–290.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R., 2016. Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* 5, e47.
- Rauha, J.P., Remes, S., Heinonen, M., Hopia, A., Kähkönen, M., Kujala, T., Pihlaja, K., Vuorela, H., Vuorela, P., 2000. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *Int. J. Food Microbiol.* 56, 3–12.
- Sangeetha, S.K., Umamaheswari, S., Reddy, M., Kalkura, N.S., 2016. Flavonoids : Therapeutic Potential of Natural Pharmacological Agents. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 7, 3924–3930.
- Seleem, D., Pardi, V., Murata, R.M., 2017. Review of flavonoids: A diverse group of natural compounds with anti-Candida albicans activity in vitro. *Arch. Oral Biol.* 76, 76–83.
- Taleb-Contini, S.H., Salvador, M.J., Watanabe, E., Ito, I.Y., Oliveira, D.C.R. de, 2003. Antimicrobial activity of flavonoids and steroids isolated from two *Chromolaena* species. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 39, 403–408.
- Tuñón, M.J., García-Mediavilla, M.V., Sánchez-Campos, S., González-Gallego, J., 2009. Potential of flavonoids as anti-inflammatory agents: modulation of pro-inflammatory gene expression and signal transduction pathways. *Curr. Drug Metab.* 10, 256–271.
- Uzel, A., Sorkun, K., Onçağ, O., Cogulu, D., Gençay, O., Salih, B., 2005. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol. Res.* 160, 189–195.
- Wang, T., Li, Q., Bi, K., 2018. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. *Asian J. Pharm. Sci.* 13, 12–23.
- Washburn, W.N., 2009. Development of the Renal Glucose Reabsorption Inhibitors: A New Mechanism for the Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus Type 2. *J. Med. Chem.* 52, 1785–1794.