

TESIS

UJI ANALGESIK DAN ANTI INFLAMASI EKSTRAK BAWANG DAYAK (*Eleuthrine Palmifolia*) PADA MENCIT DENGAN PENGINDUKSI FORMALIN & KARAGENAN

*Sebagai salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Magister pada Program
Studi Biomedik Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin Makassar*

**NURUL ISMIRA KUSUMAWARDANI
P062222019**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2023**

**UJI ANALGETIK DAN ANTI-INFLAMASI EKSTRAK BAWANG DAYAK
(*Eleuthrine palmifolia*) PADA MENCIT DENGAN PENGINDUKSI FORMALIN
DAN KARAGENAN**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Ilmu Biomedik**

Disusun dan diajukan oleh

**NURUL ISMIRA KUSUMAWARDANI
P062222019**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS

**UJI ANALGETIK DAN ANTI INFLAMASI EKSTRAK BAWANG DAYAK
(*Eleutherine palmifolia*) TERHADAP TERHADAP MENCIT DENGAN
PENGINDUKSI FORMALIN & KARAGENAN**

NURUL ISMIRA KUSUMAWARDANI

NIM: P062222019

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada
tanggal 7 Oktober 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping,


Prof. Yulia Yusrini Diabir, D. S. Si.
MBM. Sc. M. Si. Ph. D. Apt
NIP. 197807282002122003


dr. Lia Hafiyani, M. Pharm. Sc
NIP. 198704032012122001

Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik,

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,


Prof. dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002




Prof. dr. Budi, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Uji Analgetik dan Anti-Inflamasi Ekstrak Bawang Dayak (*Eleuthrine palmifolia*) Terhadap Mencit Dengan Penginduksi Formalin dan Karagenan" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Prof. Yulia Yusrini Djabir, S. Si, M. Si, MBM.Sc, Ph.D, Apt. sebagai Pembimbing Utama dan dr. Lia Hafiyani, M. Pharm.Sc., sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal Research of Pharmacy, sebagai artikel dengan judul "Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Eleuthrine Palmifolia Ethanolic Extract In Mice". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Oktober 2024

Yang Menyatakan,




Nurul Ismira Kusumawardani

NIM. P062222019

Ucapan Terima Kasih

Assalaamu'alaikum wa rahmatullahi wa barakaatuh

Bismillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini. Dalam penyelesaian tesis ini penulis banyak mendapat bantuan dan perhatian yang tidak terhitung dari berbagai pihak. Untuk itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Allah S.W.T yang telah memberi saya kekuatan dan kesabaran dalam menjalani tesis ini
2. Dr. Ahadiat dan Dr. Ganal Rudianto, M.Hum, selaku pembimbing utama dan pembimbing pendamping tesis ini, yang dengan sabar telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Prof. Yulia Yusrini Djabir, S. Si, MBM.Sc, M. Si, Ph. D, Apt dan dr. Lia Hafiyani, M. Pharm. Sc, selaku Ketua dan Sekretaris Komisi Penasehat yang telah membimbing, arahan serta nasihat dalam penulisan tesis ini.
4. Prof dr. Peter Kabo, Ph.D Sp.FK Sp.JP, Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp. M(K) dan Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes sebagai penguji yang telah meluangkan waktu dan pikiran beliau-beliau dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
5. Semua dosen dan staf akademik di program studi Ilmu Biomedik yang tak dapat disebutkan satu persatu.
6. Teman-teman sejawat Magister Ilmu Biomedik atas kebersamaan, kerjasama yang baik selama menjalani pendidikan. Terkhusus dr Siti Khadijah, Kiki Riski Amelia dan Ilham yang selalu menemani dan mendukung penulis menyelesaikan program pendidikan.
7. Tak lupa ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua tercinta Ayahanda H. Yusri Kora Mandala, S. E dan Ibunda Hj. Sunesti, S. Pd, adik tercinta saya Ayusti Aprillia Sabitha, S. Ak serta keluarga besar yang senantiasa mendukung dalam doa,

memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam tesis ini, meskipun telah diusahakan sebaik mungkin. Hal ini semata-mata disebabkan oleh keterbatasan kemampuan dan kekhilafan dari penulis, namun penulis berharap semoga tesis ini ada manfaatnya bagi peneliti lainnya.

Penulis,
Nurul Ismira Kusumawardani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LEMBAR PENGESAHAN	2
KATA PENGANTAR	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
DAFTAR ISI	5
DAFTAR TABEL	9
DAFTAR GAMBAR	10
ABSTRAK.....	11
ABSTRACT	11
BAB I PENDAHULUAN	13
1.1. LATAR BELAKANG	13
1.2. RUMUSAN MASALAH	16
1.3. TUJUAN PENELITIAN	16
1.4. MANFAAT PENELITIAN	17
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	18
2. 1 NYERI	18
2. 2 INFLAMASI	19
2. 3 BAWANG DAYAK (ELEUTHINE PALMIFOLIA).....	23
2. 4 FORMALIN	28
2. 5 KARAGENAN.....	29
2. 6 FLAVONOID.....	30
2. 7 MENCIT PUTIH (<i>MUS MUSCULUS</i>)	57
2. 8 KERANGKA TEORI DAN VARIABEL PENELITIAN	60
2. 9 KERANGKA KONSEP	61
BAB III METODE PENELITIAN	62
3. 1 JENIS PENELITIAN	62
3. 2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	62
3. 3 POPULASI DAN SAMPEL	62
3. 4 ALAT DAN BAHAN	63
3. 5 PROSEDUR KERJA	64
3. 6 ALUR PENELITIAN	68
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	69
4.1 HASIL PENELITIAN	69
4.2 PEMBAHASAN	75
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	81
5.1 KESIMPULAN.....	81
5.2 SARAN	81
DAFTAR PUSTAKA	82

DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1. Pengelompokan mencit beserta perlakuannya.....	63
Tabel 4. 1. Volume Kaki Mencit Pre dan Pasca Injeksi Karagenan	69
Tabel 4. 2. Jumlah Hentakan dan Persen Proteksi Pada Mencit Yang di Induksi Formalin.....	72
Tabel 4. 3 Jumlah Jilatan dan Persen Proteksi Pada Mencit Yang di Induksi Formalin.....	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi Nyeri (Bahrudin, 2017).....	19
Gambar 2. 2 Mekanisme inflamasi (Ashley <i>et al</i> , 2012).....	21
Gambar 2. 3 Umbi Bawang Dayak (Eleuthrine sp) (Maulidah, 2015).....	24
Gambar 2. 4 1.Eleuterinon, 2. Eleuterol, 3. Isoeleuterin (Prayitno <i>et al</i> ,2018). .	25
Gambar 2. 5 Susunan molekul dari flavonoid	35
Gambar 2. 6 Pembagian kelas, subkelas dan sumber flavonoid.....	36
Gambar 2. 7 Mekanisme Flavonoid melalui GPCR Signaling Pathway.	41
Gambar 2. 8 Mencit Putih (Mus musculus)	58
Gambar 4. 1 Grafik peningkatan edema pada kaki mencit yang diinduksi karagenan 1% ((Ket: (*) : signifikan terhadap kontrol negatif ($p<0.05$). (#) : signifikan terhadap kontrol positif ($p<0.05$).....	70
Gambar 4. 2 Kadar Interleukin-6 setelah 4 jam injeksi karagenan (Ket : (*) : signifikan terhadap kontrol negatif ($p<0.05$), (#) signifikan terhadap kontrol positif ($p>0.05$)	71
Gambar 4. 3 Grafik Hentakan Kaki Mencit (Ket: (Ket: (*) : signifikan terhadap kontrol negatif ($p<0.05$), (#) : signifikan terhadap kontrol positif ($p<0.05$).....	73
Gambar 4. 4 Grafik Jilatan pada mencit yang di induksi formalin ((Ket: (*) : signifikan terhadap kontrol negatif ($p<0.05$), (#) : signifikan terhadap kontrol positif ($p<0.05$).....	74

ABSTRAK

NURUL ISMIRA KUSUMAWARDANI. Uji Analgetik dan Anti Inflamasi Ekstrak Bawang Dayak (*Eleuthrine palmifolia*) Terhadap Mencit Dengan Penginduksi Formalin & Karagenan (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Lia Hafiyani)

Latar belakang : Peradangan (inflamasi) merupakan respons normal tubuh terhadap infeksi yang diperkirakan 20% orang di seluruh dunia menderita nyeri dan 10% menderita nyeri kronis setiap tahunnya. Interleukin-6 (IL-6) diproduksi sebagai respons secara cepat terhadap infeksi dan cedera pada jaringan melalui stimulasi fase akut. Bawang dayak merupakan tanaman khas dari pulau Kalimantan dan secara empiris digunakan oleh penduduk lokal sebagai tanaman obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek analgesik dan anti inflamasi ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) secara oral pada hewan model mencit. **Metode:** Hewan uji dibagi dalam beberapa kelompok: kontrol normal, kontrol negatif (aquadest), kontrol positif (ibuprofen) dan kelompok perlakuan ekstrak bawang dayak (dosis 250 mg, 500 mg dan 750 mg). Setelah diberikan penginduksi, mencit kemudian diamati sesuai dengan kelompok perlakuan. Jilatan, hentakan, edema serta analisis IL-6 diamati. Data dianalisis menggunakan uji one way ANOVA. **Hasil:** Ekstrak bawang dayak dosis 750 mg secara signifikan menurunkan edema pada jam ke-4 serta signifikan menurunkan jumlah hentakan dan jilatan pada kaki mencit dibandingkan kontrol negatif ($p < 0,05$). Hasil analisis data kadar IL-6 menunjukkan efektivitas penurunan pada dosis 250 mg ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Dosis ekstrak bawang dayak 750 mg efektif dalam menurunkan edema, jilatan dan hentakan pada kaki mencit serta dosis 250 mg dapat menurunkan kadar IL-6 pada otot mencit.

Kata kunci : *Eleuthrine palmifolia*, Anti-inflamasi, Karagenan, Anti-nyeri, Formalin

ABSTRACT

NURUL ISMIRA KUSUMAWARDANI. **Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Eleuthrine palmifolia Ethanolic Extract in Mice With Formalin & Carrageenan Inducers** (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Lia Hafiyani).

Background: Inflammation is the body's normal response to infection with an estimated 20% of people worldwide suffering from pain and 10% suffering from chronic pain each year. Interleukin-6 (IL-6) is produced in rapid response to infection and injury to tissues through acute phase stimulation. Dayak onion is a typical plant from the island of Borneo and is empirically used by the local population as a medicinal plant. This study aims to evaluate the analgesic and anti-inflammatory effects of dayak onion extract (Eleuthrine palmifolia) orally in animal models of mice. **Methods:** Test animals were divided into several groups: normal control, negative control (aquadest), positive control (ibuprofen) and dayak onion extract treatment groups (doses of 250 mg, 500 mg and 750 mg). After being given the inducer, the mice were then observed according to the treatment group. Licking, stamping, oedema and IL-6 analysis were observed. Data were analysed using one way ANOVA test. **Results:** The 750 mg dose of dayak onion extract significantly reduced edema at the 4th hour and significantly reduced the number of stamping and licking on the legs of mice compared to the negative control ($p < 0.05$). The results of data analysis of IL-6 levels showed a decrease in effectiveness at a dose of 250 mg ($p < 0.05$). **Conclusion:** The dose of 750 mg dayak onion extract is effective in reducing edema, licking and stamping on the legs of mice and a dose of 250 mg can reduce IL-6 levels in the muscles of mice.

Keywords: Eleuthrine palmifolia, Anti-inflammatory, Carrageenan, Anti-pain, Formalin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Nyeri merupakan perasaan sensoris dan emosional yang tidak nyaman dan berkaitan dengan adanya kerusakan jaringan (Susana *et al*, 2018). Diperkirakan 20% orang di seluruh dunia menderita nyeri dan 10% didiagnosis menderita nyeri kronis setiap tahunnya. Nyeri umumnya dianggap sebagai masalah medis dan jarang diperhatikan dalam kesehatan masyarakat. Secara global, diperkirakan satu dari lima orang menderita nyeri setiap tahunnya, dan sepuluh dari sepuluh orang dewasa lainnya didiagnosis menderita nyeri kronis. Nyeri dapat menyerang tanpa memandang usia, jenis kelamin, golongan ras/etnis, atau lokasi geografis, namun distribusinya tidak merata di seluruh dunia (Goldberg dan Mcgee, 2011).

Peradangan pada sistem kekebalan bawaan dan adaptif merupakan respons normal terhadap infeksi. Namun, jika peradangan terus berlanjut, hal ini dapat menyebabkan penyakit autoimun dan autoinflamasi, penyakit neurodegeneratif, dan kanker. Banyak obat anti inflamasi yang aman dan efektif tersedia, termasuk aspirin dan obat anti inflamasi nonsteroid lainnya, dan masih banyak lagi yang sedang dikembangkan. Era baru agen anti-inflamasi mencakup, antara lain, "biologis" seperti terapi anti-sitokin dan molekul kecil yang menghambat aktivitas kinase. Obat anti inflamasi lain yang saat ini digunakan atau sedang dikembangkan termasuk statin, inhibitor histone deacetylase, agonis PPAR, dan RNA kecil (Dinarelo, 2010).

Interleukin-6 (IL-6) diproduksi secara cepat dan sementara sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan serta berkontribusi terhadap pertahanan tubuh dengan menstimulasi respons fase akut, hematopoiesis, dan respons imun. Meskipun ekspresinya diatur secara ketat oleh mekanisme transkripsional dan pasca transkripsional, kelainan pada sintesis IL-6 terus mempunyai efek patologis pada peradangan kronis dan

autoimunitas. Berbagai uji klinis telah menunjukkan kemanjuran tocilizumab yang signifikan, sehingga disetujui sebagai pengobatan untuk artritis reumatoid dan artritis idiopatik remaja. Selain itu, tocilizumab juga diharapkan efektif melawan penyakit sulit lainnya yang disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, untuk memfasilitasi pengembangan obat yang lebih spesifik yang menargetkan IL-6 maka pengetahuan mekanisme sintesis IL-6 sangat diperlukan untuk memfasilitasi pengembangan pengobatan yang lebih spesifik dan analisis patogenesis penyakit tertentu (Tanaka *et al.*, 2014).

Flavonoid merupakan metabolit sekunder tanaman yang penting dan beragam, terdapat dalam berbagai konsentrasi di daun, bunga, akar, dan buah. Konsentrasi flavonoid dipengaruhi oleh faktor alam seperti suhu, radiasi ultraviolet (UV), musim, polutan, kekeringan, dan cekaman salinitas karena mempengaruhi metabolisme tanaman. Sediaan yang mengandung flavonoid digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit manusia. Flavonoid memiliki sifat anti-inflamasi, antimutagenik, antikarsinogenik, dan antibakteri [2-4]. Mereka mengatur aktivitas beberapa enzim yang terlibat dalam proses patologis, seperti xanthine oksidase (XO), siklooksigenase (COX), lipoksigenase (LOX), dan fosfoinositida 3-kinase).

Di alam, senyawa flavonoid adalah produk yang diekstrak dari tanaman dan ditemukan di beberapa bagian tanaman. Flavonoid digunakan oleh sayuran untuk pertumbuhan dan pertahanan mereka terhadap plak. Mereka termasuk dalam kelas senyawa fenolik dengan berat molekul rendah yang tersebar luas di kerajaan tumbuhan. Mereka merupakan salah satu kelas senyawa yang paling khas pada tumbuhan tingkat tinggi. Banyak flavonoid yang mudah dikenali sebagai pigmen bunga di sebagian besar keluarga angiospermae. Namun, kemunculannya tidak terbatas pada bunga tetapi ditemukan di semua bagian tanaman. Flavonoid juga banyak ditemukan dalam makanan dan minuman yang berasal dari tanaman, seperti buah-buahan, sayuran, teh, kakao, dan anggur; oleh karena itu disebut sebagai

flavonoid makanan. Flavonoid memiliki beberapa subkelompok, yang meliputi kalkon, flavon, flavonol, dan isoflavon. Subkelompok ini memiliki sumber utama yang unik. Sebagai contoh, bawang dan teh merupakan sumber makanan utama flavonol dan flavon.

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) merupakan tanaman khas dari pulau Kalimantan dan secara empiris digunakan oleh penduduk lokal sebagai tanaman obat dalam mencegah kanker payudara karena fungsinya sebagai *immunostimulant*, *antiinflammatory*, anti tumor, antioksidan dan proteksi jantung pada penderita jantung koroner (Upadhyay *et al.*, 2013).

Bawang dayak (*Eleuthrin* sp) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan karena manfaat aktif dan kesehatannya. Tanaman bawang dayak banyak ditemukan di wilayah Kalimantan, termasuk Malaysia (Prayitno *et al.*, 2018). Penelitian sebelumnya oleh tentang pengujian efek analgesik ekstrak etanol 70% umbi bawang dayak (*Eleuthrin vulvosa* urub) pada tikus putih jantan.

Hasil penelitian menunjukkan persentase aktivitas analgesik sebesar 0% pada kelompok I dengan Na-cmc, 100-% pada kelompok II dengan natrium diklofenak, 73,82% pada kelompok III dengan dosis 50 mg/kgbb, dan pada kelompok I terbukti sebesar 73,82%. Kecepatan IV pada dosis 100 mg/kgbb adalah 99,26%. Kelompok V dosis 200mg/kgbb sebesar 105,41%. Tanaman Bawang Dayak (*Eleuthrine americana* L Merr) sebagai obat multifungsi (ibid). Komponen tanaman bawang dayak memungkinkan untuk digunakan sebagai analgesik untuk menghilangkan rasa sakit. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Fridha (2020) menemukan bahwa ekstrak etanol bawang dayak (*Eleuthrine americana* L Merr) mengandung flavonoid pada dosis 0,004 g dan 0,008 g yang terbukti efektif pada tikus putih jantan Wistar (*Rattus Novergicus*) mengandung L dan terbukti memiliki efek antipiretik. Berdasarkan hal tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian untuk menguji efek analgesik ekstrak etanol bawang dayak (*Eleuthrine americana* L) Merr) pada mencit jantan (*Mus musculus*).

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Roji Septian (2018), ekstrak bawang dayak mengandung metabolit sekunder yaitu senyawa flavonoid, fenol, tanin, dan glikosida. Efek anti inflamasi dari ekstrak mungkin disebabkan oleh adanya metabolit sekunder seperti flavonoid dan tanin (V Kumar *et al.*, 2012). Flavonoid seperti quercetin diketahui efektif mengurangi peradangan akut. Flavonoid tertentu memiliki efek penghambatan yang kuat pada berbagai enzim seperti protein kinase C, protein tirosin kinase, fosfolipase A2, dan fosfodiesterase, sedangkan tanin berikatan dengan kation, sehingga menghambat pembentukan membran sel darah merah dan organisme hidup lainnya. kemampuan untuk menstabilkan makromolekul (OO *et al.*, 2010). Senyawa fenolik dan tanin yang terdapat pada penapisan fitokimia juga diduga memiliki sifat anti inflamasi (Verma *et al.*, 2011)

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas maka permasalahan yang timbul adalah :

1. Apakah ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) memiliki efek analgesik dan anti inflamasi.
2. Berapa dosis konsentrasi ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) sehingga dapat memberikan efek analgesik dan anti inflamasi.
3. Apakah pemberian ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) dapat mempengaruhi konsentrasi IL-6 pada otot kaki mencit.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan umum :

- Untuk mengevaluasi efek analgesik dan anti inflamasi ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) secara oral pada hewan model mencit.

Tujuan Khusus :

- Untuk mengevaluasi efek analgesik ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) melalui permodelan nyeri menggunakan injeksi formalin.
- Untuk mengevaluasi efek anti inflamasi ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) terhadap tingkat edema dan penghambatan IL-6 pada telapak kaki mencit melalui permodelan nyeri menggunakan injeksi carageenan.
- Untuk mengevaluasi konsentrasi ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*) yang paling efektif untuk menurunkan rasa nyeri (analgesik) dan menghambat respon inflamasi pada telapak kaki mencit.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

- Manfaat Bagi Ilmiah
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan referensi mengenai efek analgesik dan anti inflamasi ekstrak bawang dayak.
- Manfaat Bagi Institusi
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan pembelajaran baru mengenai penggunaan obat herbal terutama untuk penelitian selanjutnya serta pemerintah dalam pengobatan herbal tradisional bagi masyarakat luas.
- Manfaat Bagi Praktisi
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan pembelajaran pada peneliti selanjutnya mengenai ekstrak bawang dayak (*Eleuthrine palmifolia*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

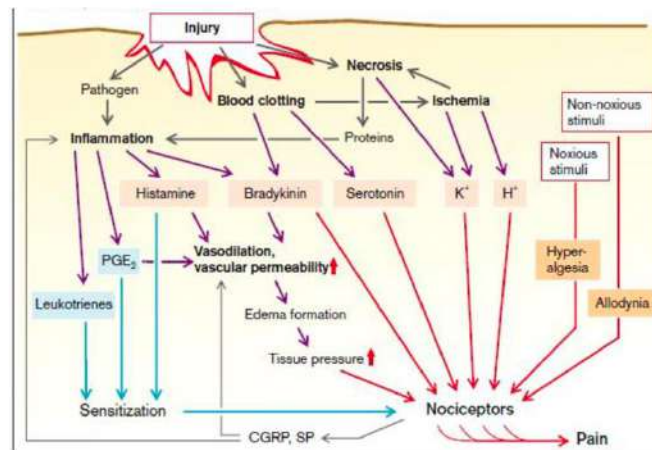
2. 1 Nyeri

Nyeri merupakan suatu gejala yang disebabkan oleh peradangan somatik akibat kerusakan jaringan aktual dan potensial (Widasari dan Bakhriansyah, 2014). Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi: yaitu intensitas (ringan, sedang, berat), kualitas (tumpul, tajam), durasi (episodik, intermiten, persisten), dan penyebaran (dangkal dan lokal) (Meliala, 2004).

Patofisiologi Nyeri

Rangsangan nyeri diterima oleh reseptor nyeri dengan intensitas tinggi dan rendah, seperti regangan, suhu, dan kerusakan jaringan. Sel nekrotik melepaskan K⁺ dan protein intraseluler. Peningkatan konsentrasi K⁺ ekstraseluler menyebabkan depolarisasi reseptor nyeri, sementara dalam keadaan tertentu protein memasuki mikroorganisme, menyebabkan peradangan. Akibatnya, mediator analgesik E2 dan histamin menstimulasi reseptor nyeri, dan rangsangan berbahaya maupun tidak berbahaya dapat menyebabkan nyeri (peningkatan nyeri atau insomnia). Selain itu, lesi mengaktifkan faktor pembekuan, merangsang bradikinin dan serotonin, serta merangsang reseptor nyeri. Ketika oklusi vaskular terjadi, iskemia terjadi, dan K⁺ dan H⁺ ekstraseluler terakumulasi dan mengaktifkan reseptor nyeri. Histamin, bradikinin, dan prostaglandin E2 memiliki efek vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini menyebabkan edema lokal, peningkatan tekanan jaringan, dan stimulasi reseptor nyeri. Stimulasi reseptor nyeri melepaskan P-peptida (SP) dan kalsitonin gene-related peptida (CGRP), yang merangsang peradangan dan juga menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.

Vasokonstriksi (akibat serotonin) dan vasodilatasi selanjutnya juga dapat menyebabkan serangan migrain. Stimulasi reseptor nyeri merupakan penyebab nyeri (Bahrudin, 2017).



Gambar 2. 1 Patofisiologi Nyeri (Bahrudin, 2017).

2. 2 Inflamasi

Istilah medis inflamasi atau biasa disebut peradangan awalnya mengacu pada berbagai tanda dan gejala seperti edema, eritema, warna, nyeri, dan lesi fungsional (Stone *et al.*, 2022).

Peradangan merupakan respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi sel somatik (Dhyantari *et al.*, 2015). Mekanisme peradangan dimulai dengan iritasi, yang kemudian menyebabkan kerusakan sel. Sel kemudian melepaskan beberapa fosfolipid, termasuk asam arakidonat. Setelah dibebaskan, asam arakidonat diaktifkan oleh beberapa enzim seperti siklooksigenase dan lipoksigenase. Prostaglandin dan leukotrien bertanggung jawab atas gejala peradangan (Katzung dan Bertram, 2006)

Patofisiologi Inflamasi

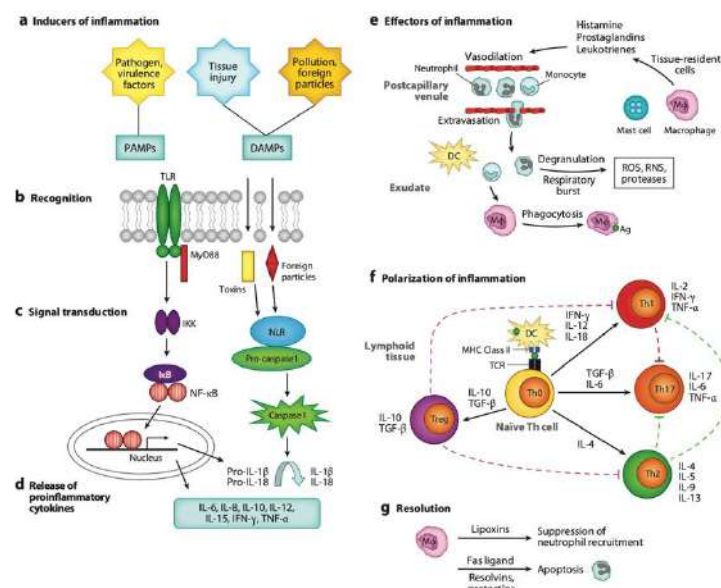
Peradangan melibatkan kaskade imunologis dan fisiologis yang diatur oleh faktor sistem kekebalan yang disebut sitokin. Langkah pertama dalam kaskade inflamasi dipicu oleh infeksi (Gambar 2). Hal ini dapat dideteksi oleh PAMP yang diekspresikan oleh pathogen. DAMP

adalah molekul endogen yang menandakan kerusakan atau nekrosis dan juga dikenali oleh sistem kekebalan bawaan. Keuntungan mendeteksi sinyal-sinyal ini adalah meminimalkan luas permukaan serangan pada sel dan jaringan inang. Berbeda dengan imunitas adaptif, sistem imun bawaan tidak dapat membedakan berbagai jenis patogen atau menentukan apakah jenis patogen tersebut berbahaya bagi inangnya (Janeway et al., 2005). Sinyal inflamasi dikenali oleh reseptor terkenal seperti reseptor seperti tol transmembran (TLRs) dan reseptor NOD atau NLR (Lange et al., 2001, Proell et al., 2008, Roach).

Sitokin adalah protein larut dengan berat molekul rendah yang mengontrol diferensiasi, proliferasi dan fungsi sel imun, serta regulasi respons DAMP inflamasi. Setelah pengenalan ligan terjadi, TLR memicu sinyal yang mengarah pada aktivasi NF- κ B. Faktor transkripsi ini terdapat pada sebagian besar tipe sel dan tetap tidak aktif dengan berikatan dengan protein penghambat I κ B (Ghosh et al 1998). Setelah transduksi sinyal, NF- κ B dilepaskan dari I κ B dan bertranslokasi ke nukleus, di mana ia mengatur transkripsi dengan mengikat gen target. Yang penting, aktivasi NF- κ B tidak memerlukan sintesis protein baru, sehingga memungkinkan terjadinya respons yang cepat (Friedman dan Hughes 2002). NLR intraseluler merespons peningkatan kadar DAMP yang dikodekan oleh kekebalan pada sel yang rusak, membuka jalur paparan racun dan polutan di lingkungan. Langkah ketiga dalam proses inflamasi adalah transkripsi dan translasi gen, khususnya ekspresi sitokin proinflamasi yang dapat diinduksi seperti interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, dan tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

Protein ini dapat mengekspresikan efektor seperti monosit dan neutrofil, serta berbagai molekul atraktan dan kostimulatori. Neutrofil dapat menyebabkan sitotoksitas dengan melepaskan bahan kimia berbahaya dari sitoplasma. Pelepasan bahan kimia ini memerlukan konsumsi glukosa dan oksigen. Bahan kimia beracun yang dilepaskan mencakup spesies oksigen dan nitrogen yang sangat reaktif (ROS dan

RNS) serta berbagai proteinase. Zat ini dapat membahayakan patogen dan inang dengan mengiritasi jaringan di sekitarnya dan mencegah perpindahan mikroba (Nathan, 2002). Mekanisme efektor ini berkontribusi secara signifikan terhadap kerusakan tambahan pada inang. Efek interaksi ini menimbulkan tanda-tanda utama peradangan lokal: panas, bengkak, kemerahan, nyeri, dan hilangnya fungsi. Langkah terakhir peradangan adalah resolusi, yang penting untuk membatasi kerusakan lebih lanjut pada inang (Serhan & Savill 2005). Setelah beberapa jam peradangan, makrofag yang ada di dalam jaringan mereda. Selama peradangan akut, sel memproduksi prostaglandin dan leukotrien proinflamasi, diikuti oleh lipoksin yang menghambat infiltrasi neutrofil dan meningkatkan infiltrasi monosit. Hal ini penting dalam pengobatan neutrofil (Ashley *et al.*, 2012).



Gambar 2. 2 Mekanisme inflamasi (Ashley *et al*, 2012)

Gejala Inflamasi

Reaksi inflamasi dapat diamati dari gejala-gejala klinis disekitar jaringan yang mengalami cedera, yaitu (Price & Wilson, 2005) :

- a) Kemerahan (*rubor*) merupakan hal yang pertama terlihat di daerah yang mengalami peradangan. Pada proses inflamasi, arteriol yang memasok darah berdilatasi sehingga memungkinkan lebih banyak darah ke dalam ruang intersitium. Kapiler yang awalnya kosong akan terisi penuh dengan darah. Keadaan ini disebut *hiperemia* atau *kongesti*, menyebabkan kemerahan pada area cedera. Tubuh mengontrol hiperemia pada awal inflamasi, baik secara neurologis atau kimiawi melalui pelepasan zat-zat seperti histamin.
- b) Panas (*kalor*) terjadi bersamaan dengan kemerahan pada reaksi inflamasi. Ini disebabkan karena darah lebih banyak mengalir pada daerah cedera sehingga berakibat terasa hangat. Namun, rasa hangat pada peradangan yang terjadi di dalam tubuh bagian dalam tidak dirasakan. Karena suhu inti tubuh dengan suhu pada saat inflamasi hampir sama (37°C).
- c) Nyeri (*dolor*) ditimbulkan karena adanya perubahan pH atau konsentrasi ion-ion tertentu dapat merangsang ujung-ujung saraf. Pelepasan zat kimia seperti histamin atau zat bioaktif lainnya dapat merangsang saraf. Selain itu adanya pembengkakan juga menyebabkan peningkatan tekanan pada area inflamasi yang dapat menimbulkan nyeri.
- d) Pembengkakan (*tumor*) muncul sebagai akibat dari perpindahan cairan dan sel-sel darah putih ke dalam ruang intersitium. Campuran cairan dan sel-sel ini disebut dengan eksudat. Pada awal reaksi inflamasi sebagian besar eksudat adalah cairan seperti pada lepuhan atau luka bakar. Namun, perpindahan sel-sel darah putih ke area inflamasi akan tertimbun sebagai eksudat.
- e) Perubahan fungsi (*functio laesa*) merupakan bagian dari inflamasi. Pada area bengkak dan nyeri disebabkan karena adanya sirkulasi yang abnormal akibat penumpukan aliran darah dan sel-sel darah putih yang meningkat. Sehingga jaringan yang mengalami inflamasi tidak berfungsi secara normal.

2. 3 Bawang Dayak (*Eleuthrine palmifolia*)

Bawang dayak (*Eleuthrine sp*) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan karena manfaat aktif dan kesehatannya. Tanaman bawang dayak banyak ditemukan di wilayah Kalimantan, termasuk Malaysia. Penduduk wilayah ini memanfaatkan tanaman ini sebagai obat tradisional. Bagian paling umum dari tanaman ini adalah umbinya. Bawang dayak mempunyai nama lain seperti *Eleuthrin vulvosa*, *Eleuthrin subaphylla*, *Eleuthrin citriodora*, *Eleuthrin guatemalensis*, *Eleuthrin latifolia*, *Eleuthrin longifolia*, *Eleuthrin plicata*, *Eleuthrin anomala*. Di Indonesia tanaman ini dikenal juga dengan nama Bawang Merah Engi, Bawang Hantu, Bawang Sablan atau Bawang Arab (Prayitno *et al.*, 2018). Bawang Dayak banyak ditemukan di daerah pegunungan dengan ketinggian antara 600 hingga 1500 meter di atas permukaan laut. Ini adalah tanaman yang sangat mudah tumbuh terlepas dari musim apa pun. Pemanenan dilakukan 2-3 bulan setelah tanam (Maulidah, 2015).

Secara taksonomi, klasifikasi bawang dayak adalah:

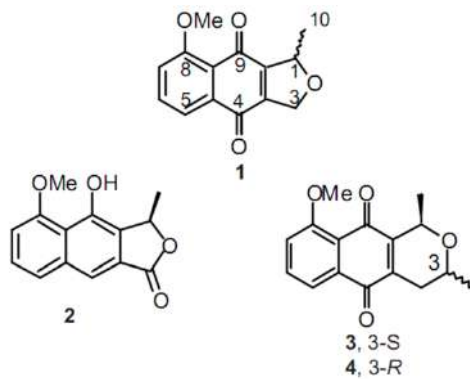
Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheophyta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Subkelas	: Liliaceae
Ordo	: Liliales
Famili	: Iridaceae
Genus	: <i>Eleuthrine</i>
Spesies	: <i>Eleuthrin sp</i>



Gambar 2. 3 Umbi Bawang Dayak (*Eleusine sp*) (Maulidah, 2015).

Kandungan kimia

Bagian bawang dayak yang umum dimanfaatkan adalah umbinya, namun dapat juga dimanfaatkan daunnya (Mangan, 2009). Metabolit sekunder bawang dayak antara lain flavonoid (Wardani, 2009), naftakuinon, dan beberapa turunannya. Naphthaquinones sering dikaitkan dengan aktivitas antijamur, antiparasit, antivirus, antibakteri, antioksidan, dan antikanker (Bebula et al., 2005). Senyawa yang terdapat pada bawang dayak antara lain elecanacin, eleuterin (9-methoxy-1[®], 3 (S)-dimethyl-3,4-dihydro-1H-benzo (g) isochromene-5, 10-dione), eleuterol (4-hydroxy)-5-metoksi-3(R)-metil-3H-nafto(2,3-C)furan-1satu), eleuterinon (8-metoksi-1metil-1,3-dihidro-nafto(2,3- C))furan-4,9-dione) (Prayitno dkk, 2018).



Gambar 2. 4 1.Eleuterinon, 2. Eleuterol, 3. Isoeleuterin (Prayitno *et al*,2018).

Gambar

Morfologi

a) Daun

Tanaman bawang dayak mempunyai daun berbentuk pita, ujung dan pangkal runcing, serta warnanya hijau pipih. Ada dua jenis daun: satu berbentuk pita seluruhnya dengan ujung runcing, dan satu lagi berbentuk tangkai. Daunnya tersusun berpasangan dan mempunyai struktur daun bersirip ganda. Tulang daun sejajar dengan tepi daun rata, bentuk daun linier dan seperti pita. Daya allium menggunakan jenis daun tunggal berbentuk pita dengan ujung runcing dan pangkal dengan tepi hijau rata atau tidak bergerigi (Maulidah, 2015).

b) Umbi

Bawang Merah Tanaman bawang dayak merupakan tanaman herba tahunan yang bentuk rumpunnya sangat kuat. Tanaman ini berbentuk rumpun besar dan tingginya mencapai 20-50 cm. Umbi bawah tanah berbentuk lonjong dan berwarna merah. Umbi tanaman bawang dayak umumnya berbentuk lonjong dan berbentuk telur serta tidak berbau sama sekali. Umbi dapat dikonsumsi setelah memakan enam umbi dengan tinggi 20–40 cm dan lebar 1,5–3 cm (Mustafida, 2019) (Maulidah, 2015).

c) Akar

Akar Tanaman bawang dayak mempunyai akar serabut. Akar bawang dayak berwarna coklat muda (Maulidah, 2015).

d) Bunga

Tumbuhan dayak mempunyai bunga berwarna putih, berbunga tunggal, terletak pada ketiak daun bagian atas dan tersusun dalam bentuk bunga majemuk sebanyak 4 sampai 10 kuntum. Bunganya mekar dari jam 5 sore sampai jam 7 malam lalu tutup kembali. Bunga 40 cm, silindris, kelopak 2 kelopak, benang sari kekuningan, mahkota 4 kelopak, gembur, panjang 5 mm, putih, benang sari 4, benang sari kuning, kuncup seperti jarum, panjang 4 mm, putih kekuningan (Maulidah, 2015).

e) Buah

Buah Tanaman bawang dayak mempunyai buah berbentuk kotak dengan lekukan pada ujungnya. Ketika matang, ia terbagi menjadi tiga rongga, masing-masing berisi banyak biji (Maulidah, 2015).

f) Biji

Biji Tanaman bawang dayak berbiji bulat telur, hampir berbentuk persegi. Warna bijinya coklat, hampir hitam (Maulidah, 2015).

Manfaat Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*) :

Bawang dayak (*Eleutherine palmifolia* (L) Merr) merupakan salah satu tanaman yang berkhasiat obat (struktur anatomi dan aktivitas) Umbi bawang dayak bermanfaat sebagai disuria, radang usus, disentri, penyakit kuning, luka, bisul, diabetes mellitus, hipertensi, menurunkan kolestrol dan kanker payudara (Niarman R, Faridah A, 2018). Mengatasi gangguan jantung, meningkatkan daya tahan tubuh, sebagai antiinflamasi, anti tumor dan dapat menghentikan pendarahan (Yuswi NCR, 2017). Mencegah stroke, penyakit kencing manis, mengurangi sakit perut setelah melahirkan dan daun tanaman ini juga dapat digunakan sebagai pelancar air susu ibu.

Mengonsumsi bawang dayak dalam bentuk segar dapat menuntaskan berbagai penyakit antara lain kanker, kista, diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, hipertensi, hepatitis, tuberculosi, bronchitis, sinusitis, asam urat, rematik, batu ginjal, infeksi saluran kemih, radang prostat, gondok, maag, perut kembung, ambeien, obesitas, nyeri haid, bisul, kesehatan kulit, gangguan seksual, demam, nifas, mual, sembelit, susah kencing dan disentri. Bawang dayak telah digunakan dalam prosesing pangan, salah satunya adalah untuk pewarna alami, pengawet, antioksidan dan preservasi pangan. Potensi bawang dayak sebagai obat multi fungsi sangat besar sehingga perlu ditingkatkan penggunaannya sebagai bahan obat modern (Hidayah AS *et al.*, 2015).

Kandungan :

Tanaman bawang dayak mengandung :

Alkaloid

Alkaloid adalah senyawa basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya terdapat dalam bentuk terikat sebagai bagian dari sistem siklik. Alkaloid pada tumbuhan merupakan hasil metabolisme dan dianggap menyediakan sumber nitrogen. Alkaloid sebagian besar berbentuk kristal, dan hanya sedikit yang berbentuk cair pada suhu kamar (Maulidah, 2015).

Saponin

Saponin merupakan senyawa berbentuk glikosida yang tersebar luas pada tumbuhan tingkat tinggi. Saponin membentuk larutan alkaloid dalam air, yang membentuk larutan bila dikocok, tetapi tidak hilang bila ditambahkan asam. Saponin mempunyai rasa yang pahit dan menyengat serta menyebabkan bersin dan radang selaput lendir (Maulidah, 2015).

Flavonoid

Flavonoid termasuk dalam kelompok senyawa fenolik yang terdapat pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Flavonoid telah dipelajari memiliki berbagai aktivitas biologis, antara lain: B Antikanker, antivirus,

antiinflamasi, mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dan menangkalkan radikal bebas. Kekuatan aktivitas antioksidan flavonoid bergantung pada jumlah dan posisi gugus -OH yang ada dalam molekulnya. Semakin banyak gugus -OH yang dikandung suatu flavonoid, semakin tinggi aktivitas radikalnya. Kehadiran gugus ortokatekin (3' 4' -OH) pada cincin B flavonoid menjadi faktor penentu tingginya kapasitas antioksidannya (Maulidah, 2015).

Tanin

Tanin merupakan senyawa yang banyak mengandung gugus hidroksil fenolik pada tumbuhan. Tanin dapat berperan sebagai antioksidan karena kemampuannya dalam menstabilkan fraksi lipid serta aktivitas dan penghambatan lipoksigenase (Maulidah, 2015).

2. 4 Formalin

Larutan formaldehida yang tersedia secara komersial biasanya disebut formalin. Sebelumnya digunakan sebagai disinfektan dan untuk mengawetkan sampel biologis. Pengujian obat dapat menggunakan formaldehida dan asam sulfat untuk mengidentifikasi alkaloid dan senyawa lainnya (Abdollahi dan Hosseini, 2014).

Pengujian formalin dianggap sebagai alat yang sangat ampuh dalam penelitian praklinis untuk pengembangan analgesik baru. Keuntungan utama dari tes ini adalah memungkinkan kuantifikasi yang sangat obyektif terhadap perilaku yang berhubungan dengan nyeri sebagai respons terhadap rangsangan berbahaya (seperti formalin). Selain itu, pengujian formalin memungkinkan studi terhadap dua jenis nyeri yang berbeda: nyeri perifer akut, yang dimediasi oleh aktivasi langsung nosiseptor melalui saluran TRPA1, dan ii) nyeri inflamasi dan nyeri nosiseptif sentral. Memang benar, adanya dua langkah ini membuka kemungkinan untuk mempelajari berbagai analgesik, termasuk NSAID dan analgesik ringan lainnya, dan dengan demikian kemungkinan

menguraikan mekanisme kerja obat sepanjang neuroaksis nyeri (Lopez Cano *et al.*, 2017).

Keuntungan formalin sebagai induktor inflamasi pada hewan coba yaitu dapat membedakan antara mekanisme nyeri pusat dan perifer. Model induksi ini terdiri dari 2 tahap yang berbeda yaitu fase pertama (fase neurogenik) yang terjadi melalui aktivasi neuron nosiseptif oleh aksi langsung formalin pada sistem saraf perifer, dan fase kedua (fase inflamasi) yang terjadi melalui aktivasi neuron tanduk ventral di medulla spinalis (Gupta *et al.*, 2010). Substansi P dan bradykinin berperan penting dalam respons nyeri fase pertama setelah injeksi formalin, sedangkan mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, prostaglandin, dan bradykinin berperan penting dalam respons inflamasi fase kedua. (Sari *et al.*, 2018). Inflamasi hasil induksi formalin dapat menimbulkan edema dengan volume maksimal 3 jam setelah penginduksian (Ifriqa, 2017).

2. 5 Karagenan

Karagenan adalah sebutan untuk polisakarida pembentuk gel dan pengental yang diperoleh dengan mengekstraksi jenis alga merah tertentu. Karagenan berasal dari kelompok alga dalam kelas Rhodophyceae. Karagenan banyak digunakan dalam aplikasi farmasi dan pengobatan eksperimental untuk menguji agen anti-inflamasi. Edema kaki tikus semakin banyak digunakan untuk menguji obat antiinflamasi baru dan mempelajari mekanisme yang terlibat dalam peradangan. Ada 400 publikasi yang melaporkan penggunaan edema kaki pada tikus. Perkembangan edema pada kaki belakang tikus setelah injeksi karagenan telah digambarkan sebagai peristiwa bifasik yang bergantung pada usia dan berat badan di mana beberapa mediator bertindak secara berurutan untuk memicu respons inflamasi. Beberapa mediator terlibat dalam peradangan, yaitu histamin, serotonin, dan bradikinin, dan ini merupakan mediator pertama yang terdeteksi pada tahap awal induksi karagenan.

Edema kaki yang diinduksi karagenan adalah model peradangan akut yang berbeda, perkembangannya melibatkan berbagai mediator inflamasi, dan sering digunakan untuk mengevaluasi efek antiedema dari produk alami. Dalam penelitian ini, kami menunjukkan bahwa EA memiliki efek anti-inflamasi pada edema kaki tikus yang diinduksi karagenan dengan cara yang bergantung pada dosis. Hasil kami mendukung temuan sebelumnya bahwa EA menunjukkan efek anti-inflamasi yang signifikan dalam model eksperimental. Di sisi lain, telah diketahui bahwa infiltrasi neutrofil memainkan peran penting dalam peradangan tungkai belakang yang diinduksi karagenan. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa EA menyebabkan penurunan infiltrasi neutrofil yang signifikan pada kaki yang diberi karagenan berdasarkan pemeriksaan histopatologi.

2. 6 Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan di dalam jaringan tanaman (Rajalakshmi dan S. Narasimhan, 1985). Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa phenolik dengan struktur kimia C₆-C₃-C₆ (White dan Y. Xing, 1951; Madhavi *et al.*, 1985; Maslarova, 2001). Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-sub kelompoknya (Hess, tt). Sistem penomoran digunakan untuk membedakan posisi karbon di sekitar molekulnya (Cook dan S. Samman, 1996).

Berbagai jenis senyawa, kandungan dan aktivitas antioksidatif flavonoid sebagai salah satu kelompok antioksidan alami yang terdapat pada sereal, sayur-sayuran dan buah, telah banyak dipublikasikan. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada

dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon (Cuppett *et al.*,1954).

Di alam, senyawa flavonoid adalah produk yang diekstrak dari tanaman dan ditemukan di beberapa bagian tanaman. Flavonoid digunakan oleh sayuran untuk pertumbuhan dan pertahanan mereka terhadap plak. Mereka termasuk dalam kelas senyawa fenolik dengan berat molekul rendah yang tersebar luas di kerajaan tumbuhan. Mereka merupakan salah satu kelas senyawa yang paling khas pada tumbuhan tingkat tinggi. Banyak flavonoid yang mudah dikenali sebagai pigmen bunga di sebagian besar keluarga angiospermae. Namun, kemunculannya tidak terbatas pada bunga tetapi ditemukan di semua bagian tanaman. Flavonoid juga banyak ditemukan dalam makanan dan minuman yang berasal dari tanaman, seperti buah-buahan, sayuran, teh, kakao, dan anggur; oleh karena itu disebut sebagai flavonoid makanan. Flavonoid memiliki beberapa subkelompok, yang meliputi kalkon, flavon, flavonol, dan isoflavon. Subkelompok ini memiliki sumber utama yang unik. Sebagai contoh, bawang dan teh merupakan sumber makanan utama flavonol dan flavon.

Klasifikasi

Flavonoid dapat dibagi lagi menjadi beberapa subkelompok yang berbeda tergantung pada karbon cincin C tempat cincin B terikat dan tingkat ketidakjenuhan dan oksidasi cincin C. Flavonoid yang cincin B-nya terhubung pada posisi 3 cincin C disebut isoflavon. Flavonoid yang cincin B-nya terhubung pada posisi 4 disebut neoflavon, sedangkan yang cincin B-nya terhubung pada posisi 2 dapat dibagi lagi menjadi beberapa subkelompok berdasarkan ciri-ciri struktural cincin C. Subkelompok ini adalah: flavon, flavonol, flavanonol, flavanonol, flavanol atau katekin, antosianin, dan kalkon.

Flavon

Flavon adalah salah satu subkelompok penting dari flavonoid. Flavon banyak terdapat pada daun, bunga, dan buah sebagai glukosida. Seledri, peterseli, paprika merah, chamomile, mint, dan ginkgo biloba adalah beberapa sumber utama flavon (Panche dkk, 2016). Luteolin, apigenin dan tangeritin termasuk dalam subkelas flavonoid ini. Kulit buah jeruk kaya akan flavon polimetoksilasi, tangeretin, nobiletin, dan sinensetin (Saleh dkk, 2019). Mereka memiliki ikatan rangkap antara posisi 2 dan 3 dan sebuah keton pada posisi 4 cincin C. Kebanyakan flavon dari sayuran dan buah-buahan memiliki gugus hidroksil di posisi 5 cincin A, sementara hidroksilasi pada posisi lain, sebagian besar pada posisi 7 cincin A atau 3 'dan 4' cincin B, dapat bervariasi sesuai dengan klasifikasi taksonomi sayuran atau buah tertentu (Farzaei dkk, 2019).

Flavonol

Flavonol adalah flavonoid dengan gugus keton. Mereka adalah blok pembangun proantosianin. Flavonol terdapat secara melimpah dalam berbagai buah dan sayuran. Flavonol yang paling banyak dipelajari adalah kaempferol, quercetin, myricetin dan fisetin. Bawang, kangkung, selada, tomat, apel, anggur, dan buah beri adalah sumber flavonol yang kaya. Selain buah-buahan dan sayuran, teh dan anggur merah juga merupakan sumber flavonol (Farzaei *et al.*, 2019). Asupan flavonol ditemukan terkait dengan berbagai manfaat kesehatan yang meliputi potensi antioksidan dan penurunan risiko penyakit pembuluh darah. Dibandingkan dengan flavon, flavonol memiliki gugus hidroksil pada posisi 3 cincin C, yang juga dapat mengalami glikosilasi. Seperti halnya flavon, flavonol juga sangat beragam dalam pola metilasi dan hidroksilasi dan, dengan mempertimbangkan pola glikosilasi yang berbeda, flavonol mungkin merupakan subkelompok flavonoid yang paling umum dan terbesar dalam buah-buahan dan sayuran. Sebagai contoh, quercetin terdapat dalam banyak makanan nabati (Crozier *et al.*, 2009).

Flavanon

Flavanon adalah kelas penting lainnya yang umumnya sudah terkirim dalam semua buah jeruk seperti jeruk, lemon, dan anggur. Hesperitin, naringenin, dan eriodictyol adalah contoh dari kelas flavonoid ini. Flavanon dikaitkan dengan sejumlah manfaat kesehatan karena sifatnya yang membersihkan radikal bebas. Senyawa ini bertanggung jawab atas rasa pahit pada jus dan kulit buah jeruk (Serafini *et al.*, 2010). Flavonoid jeruk memberikan efek farmakologis yang menarik sebagai antioksidan, antiinflamasi, penurun lemak darah dan penurun kolesterol. Flavanon, juga disebut dihidroflavon, memiliki cincin C yang jenuh; oleh karena itu, tidak seperti flavon, ikatan rangkap antara posisi 2 dan 3 jenuh dan ini adalah satu-satunya perbedaan struktural antara dua subkelompok flavonoid. Selama 15 tahun terakhir, jumlah flavanon telah meningkat secara signifikan (Panche *et al.*, 2016).

Isoflavonoid

Isoflavonoid adalah subkelompok besar dan sangat khas dari flavonoid. Isoflavonoid hanya memiliki distribusi yang terbatas dalam kerajaan tanaman dan sebagian besar ditemukan dalam kacang kedelai dan tanaman polong-polongan lainnya. Beberapa isoflavonoid juga telah dilaporkan terdapat dalam mikroba. Mereka juga ditemukan memainkan peran penting sebagai prekursor untuk pengembangan fitoaleksin selama interaksi mikroba tanaman (Crozier *et al.*, 2009). Isoflavonoid menunjukkan potensi yang luar biasa untuk melawan sejumlah penyakit. Isoflavon seperti genistein dan daidzein umumnya dianggap sebagai fitoestrogen karena aktivitas estrogeniknya pada model hewan tertentu. Szkudelska & Nogowski mengulas efek genistein yang menginduksi perubahan hormonal dan metabolisme, yang dengannya mereka dapat memengaruhi berbagai jalur penyakit (Farzei *et al.*, 2019).

Neoflavonoid

Neoflavonoid adalah kelas senyawa polifenol. Sementara flavonoid memiliki tulang punggung 2-fenilkromen-4-satu, neoflavonoid memiliki tulang punggung 4-fenilkromen tanpa substitusi gugus hidroksil pada posisi 2 (Crozier *et al.*, 2009). Neoflavon pertama yang diisolasi dari sumber alami pada tahun 1951 adalah calophyllolide dari biji *Calophyllum inophyllum*. Hal ini juga ditemukan di kulit kayu dan kayu dari tanaman endemik Sri Lanka, *Mesua thwaitesii* (Panche *et al.*, 2016).

Flavanol, flavan-3-ols atau katekin

Flavanonol, juga disebut dihidroflavanol atau katekin, adalah turunan 3-hidroksi dari flavanon. Mereka adalah subkelompok yang sangat beragam dan multisubstitusi. Flavanol juga disebut flavan-3-ols karena gugus hidroksil selalu terikat pada posisi 3 cincin C. Tidak seperti banyak flavonoid, tidak ada ikatan rangkap antara posisi 2 dan 3. Flavanol banyak ditemukan pada pisang, apel, blueberry, persik, dan pir (Farzei *et al.*, 2019).

Antosianin

Antosianin adalah pigmen yang bertanggung jawab atas warna pada tanaman, bunga dan buah. Cyanidin, delphinidin, malvidin, pelargonidin dan peonidin adalah antosianin yang paling sering dipelajari. Mereka muncul terutama di lapisan sel luar berbagai buah seperti cranberry, kismis hitam, anggur merah, anggur merlot, raspberry, stroberi, stroberi, blueberry, bilberry, dan blackberry (Panche *et al.*, 2016). Stabilitas yang digabungkan dengan manfaat kesehatan dari senyawa ini memudahkannya untuk digunakan dalam industri makanan dalam berbagai aplikasi. Warna antosianin bergantung pada pH dan juga metilasi atau asilasi pada gugus hidroksil pada cincin A dan B (Farzei *et al* 2011).

Kalkon

Kalkon adalah subkelas flavonoid. Mereka dicirikan dengan tidak adanya 'cincin C' dari struktur kerangka flavonoid dasar yang ditunjukkan pada Gbr. 1. Oleh karena itu, mereka juga dapat disebut sebagai flavonoid rantai terbuka. Contoh utama kalkon termasuk phloridzin, arbutin, phloretin, dan chalconaringenin. Kalkon terdapat dalam jumlah yang signifikan pada tomat, pir, stroberi, bearberry, dan produk gandum tertentu. Kalkon dan turunannya telah menarik banyak perhatian karena berbagai manfaat nutrisi dan biologisnya. Asupan flavonoid melalui sumber makanan dapat menjadi cara yang paling mudah dan aman untuk memerangi penyakit serta memodulasi aktivitas (Panche *et al.*, 2016).

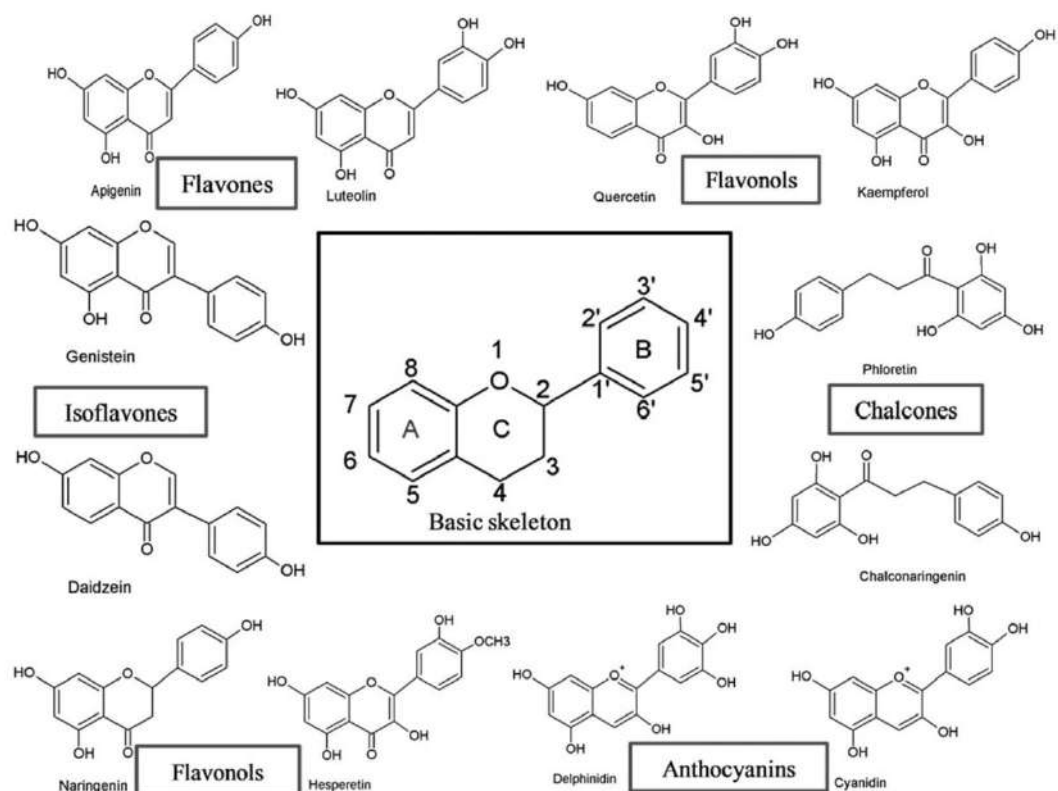


Fig. 1. Basic skeleton structure of flavonoids and their classes.

Gambar 2. 5 Susunan molekul dari flavonoid

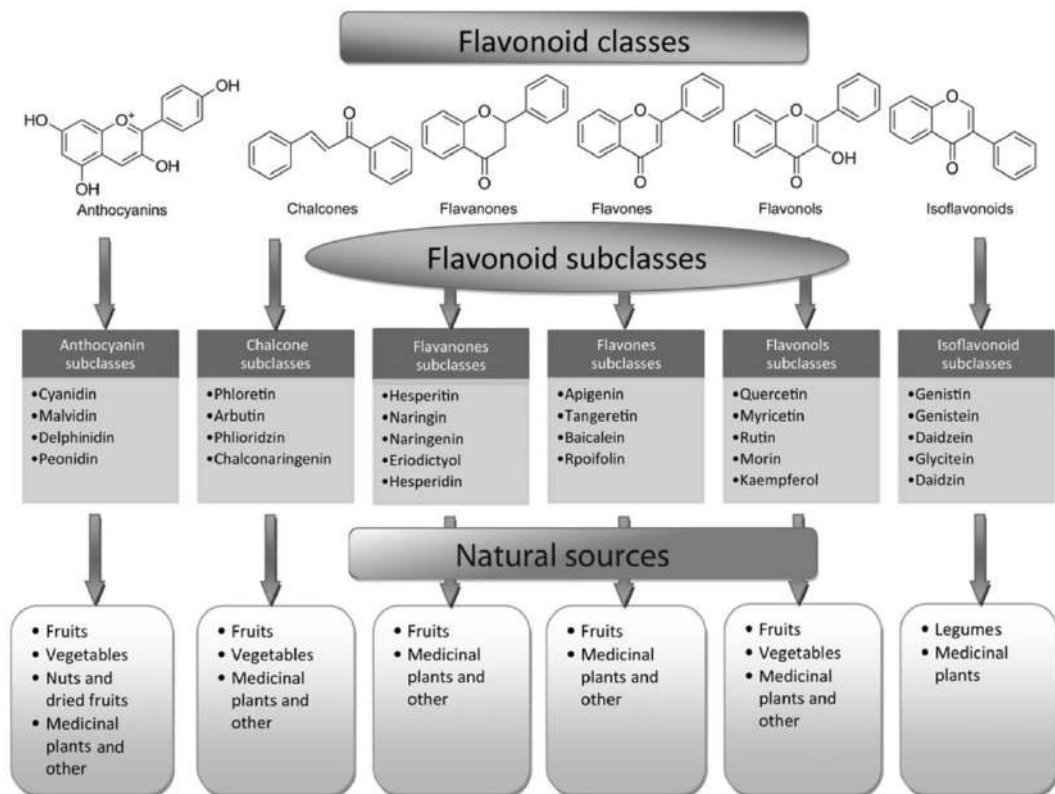


Fig. 2. Flavonoid classes, subclasses and natural sources.

Gambar 2. 6 Pembagian kelas, subkelas dan sumber flavonoid.

Mekanisme Flavonoid

Salah satu mekanisme penting yang mendasari aksi flavonoid makanan dan polifenol terkait dikaitkan dengan penghambatan stres oksidatif dan respons hilir terkait termasuk inflamasi. Flavonoid membersihkan radikal bebas dan kerusakan selanjutnya dengan membentuk radikal fenoksi yang relatif stabil dan juga dengan khelasi logam (Liu *et al.*, 2019). Selain itu, flavonoid berinteraksi dengan beberapa produk gen untuk menghambat tindakan spesifik dan dengan demikian secara langsung memodulasi respons terbatas atau untuk penghambatan kinase, interaksi tersebut dapat berdampak pada beberapa jalur hilir (Castelli *et al.*, 2018).

Flavonoid sebagai penghambat kinase.

Meskipun flavonoid secara langsung mengikat banyak protein dan memodulasi aktivitas mereka, interaksi mereka dengan beberapa kinase dan efek selanjutnya pada pensinyalan yang bergantung pada kinase hilir telah diselidiki secara ekstensif (direv. dalam). Genistein adalah salah satu flavonoid pertama yang diidentifikasi sebagai penghambat reseptor tirosin kinase (RTK) dan menghambat autofosforilasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dan bertindak sebagai penghambat non-kompetitif histon H2B (Castelli, 2018). Studi selanjutnya menunjukkan genistein dan banyak flavonoid lainnya menghambat spektrum kinase yang beragam melalui interaksi langsung dengan protein-protein ini dan beberapa studi struktur-aktivitas telah mengidentifikasi flavonoid dengan aktivitas yang optimal. Hou dan Kumamoto merangkum pengikatan flavonoid ke beberapa kinase yang menunjukkan kesamaan dan perbedaan sehubungan dengan interaksinya dengan satu atau lebih situs di beberapa kinase (Chae *et al.*, 2019). Sebagai contoh, myricetin mengikat kantong ATP dari Akt1, MKK4, Fyn, P13K γ , p38MAPK dan JNK3; myricetin juga mengikat MEK1 dan JAK1. Sebuah studi baru-baru ini mengkonfirmasi interaksi myricetin dengan situs pengikatan ATP dari p38MAPK dan JNK3 dalam studi pemodelan. Namun, hasil studi docking flavonoid-kinase menunjukkan bahwa di antara serangkaian flavonoid yang mengikat situs ATP JNK3 (acacetin, velutin, chrysoeriol, luteolin dan myricetin), cincin β myricetin diorientasikan pada situs pengikatan dengan arah yang berlawanan dibandingkan dengan flavonoid lainnya. Pengikatan yang bergantung pada struktur dari 16 flavonoid ke 3 protein kinase Ser / Thr asidofilik, yaitu kasein kinase aparatus golgi (G-CK), CK1 dan CK2 juga telah dilaporkan (Hou & Kumamoto, 2010). Inhibisi G-CK oleh flavonoid ($\leq 40 \mu\text{M}$) minimal dan beberapa efek penghambatan yang bergantung pada struktur flavonoid pada aktivitas CK1 diamati. Sebaliknya, setidaknya enam flavonoid menghambat CK2 dengan nilai

$IC_{50} \leq 1 \mu M$ dan keberadaan gugus 7- dan 4-hidroksil adalah fitur struktural umum dari flavonoid aktif yang tampaknya menempati kantong pengikat ATP. Hal ini diamati sebagai mekanisme yang mendasari flavonoid untuk menghambat beberapa tirosin kinase. Namun, meskipun banyak bukti yang menunjukkan bahwa flavonoid menghambat beberapa tirosin kinase, aplikasi klinis dari senyawa ini sebagai penghambat kinase yang ditargetkan sangat minim (Goettert *et al.*, 2010).

Efek flavonoid pada reseptor yang terikat membran

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memodulasi ekspresi atau aktivitas beberapa RTK termasuk EGFR, cMET, reseptor faktor pertumbuhan mirip insulin (IGFR), reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGFR), dan reseptor faktor pertumbuhan turunan trombosit (VEGFR) (Teilet *et al.*, 2008). Banyak publikasi menunjukkan bahwa flavonoid menghambat fungsi RTK dan memblokir jalur pensinyalan aliran bawah, namun, ada data terbatas pada mekanisme interaksi flavonoid-RTK. Ada bukti bahwa flavonoid meniru ATP dan berinteraksi dengan tempat pengikatan ATP dari RTK dan ini juga diamati untuk kinase. Studi struktur-aktivitas di antara beberapa flavonoid mengidentifikasi hesperetin dan naringenin sebagai penghambat tirosin kinase HER2 melalui interaksi yang mencegah pengikatan ATP. Sebaliknya, apigenin memodulasi interaksi HER2 / HER3 - P13K yang menghasilkan peningkatan degradasi HER2 pada sel kanker payudara. Katekin dan khususnya epigallocatechin-3-gallate (ECGC) juga merupakan penghambat RTK yang sangat efektif dan setidaknya beberapa aktivitasnya disebabkan oleh pendudukan situs pengikatan ATP (Larsen *et al.* 2010). Dengan demikian, seperti kinase, aktivitas RTK dapat dimodifikasi oleh flavonoid, namun, desain flavonoid yang optimal untuk penghambatan spesifik kinase dan aplikasi klinis sangat minim (Sheng *et al.*, 2014).

Efek flavonoid pada reseptor berpasangan protein-G

G-protein-coupled receptor (GPCR) adalah tujuh reseptor transmembran dan ada lebih dari 800 GPCR yang memainkan peran yang beragam dalam penglihatan, rasa, penciuman, perilaku, respon imun dan sistem saraf. Pengembangan ligan flavonoid yang optimal untuk mengaktifkan / menghambat GPCR harus menjadi bidang pengembangan yang penting karena diperkirakan bahwa GPCR adalah target untuk sekitar 50% dari semua obat yang saat ini digunakan (Yang *et al.*, 2019). Tradisi pensinyalan hormonal melibatkan aktivasi reseptor hormon nuklir yang bergantung pada hormon, namun, induksi pensinyalan estrogen (ER) juga telah dikaitkan dengan aktivasi jalur kinase dan fosforilasi ER. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas ER nuklir ekstra disebabkan oleh GPR30 yang terikat membran yang kemudian mengaktifkan kinase hilir (Du ZR *et al.*, 2018). Geinstein pada awalnya diidentifikasi sebagai ligan GPR30 dan struktur-aktivitas dalam sel PC12 telah mengidentifikasi beberapa flavonoid yang mengaktifkan reseptor ini dan optimalisasi penargetan flavonoid yang menargetkan GPR30 dan reseptor membran lainnya dapat menjadi penting untuk aplikasi klinis yang beragam (Hauser *et al.*, 2018).

Flavonoid dan Reseptor Hidrokarbon Aril (AhR)

AhR adalah faktor transkripsi basic-helix-loop-helix yang membentuk heterodimer nuklir aktif dengan protein AhR nuclear translocator (Arnt) untuk mengaktifkan ekspresi gen. AhR pada awalnya ditemukan sebagai reseptor intraseluler yang memediasi efek biokimia dan toksik yang diinduksi oleh 2,3,7,8-tet-rachlorodinezo-p-dioxin (TCDD) dan aromatik terhalogenasi yang berhubungan dengan struktur (Avilla *et al.*, 2020). Namun, penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa AhR memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis seluler dan dalam patofisiologi dan reseptor ini juga mengikat senyawa yang beragam

secara struktural termasuk fitokimia yang mendorong kesehatan seperti indole-3-karbinol dan flavonoid (Safe *et al.*, 2020). Studi struktur-aktivitas yang ekstensif menunjukkan bahwa berbagai kelas flavonoid menunjukkan aktivitas AhR yang dibuktikan dengan induksi ekspresi gen CYP1A1 yang responsif terhadap AhR dalam garis sel dan model hewan. Namun, penelitian terbaru tentang flavon dan isoflavon menunjukkan bahwa aktivitas AhR dari senyawa-senyawa ini bergantung pada senyawa, respons, dan konteks sel. Sebagai contoh; Hasil yang diilustrasikan pada Gambar. 2 menunjukkan perbedaan antara isoflavon isomer dan flavon sebagai aktivator CYP1A1, CYP1B1, dan UGT1A1 yang responsif terhadap AhR pada sel kanker usus besar Caco2. 4,5,7-tri-metoksi-isoflavon dan 4,5,7-trimetoksiflavon; senyawa yang terakhir ini tidak aktif sebagai penginduksi, sedangkan besarnya respons yang diinduksi isoflavon serupa dengan yang diamati untuk TCDD dalam sel Caco2 (Park H *et al.*, 2019). Jelas ada perbedaan besar dalam aktivitas AhR dari "isomer" flavon dan isoflavon meskipun satu-satunya perbedaan struktural melibatkan tempat perlekatan cincin fenil pada C1 atau C2. Aktivitas AhR dari senyawa-senyawa ini juga diselidiki pada hepatosit tikus (sel YAMC) dan meskipun TCDD aktif, aktivitas minimal diamati untuk flavonoid. Hasil ini menunjukkan bahwa flavonoid adalah modulator AhR selektif (SAhRM) yang menunjukkan agonis atau antagonis AhR. Ada beberapa contoh aktivitas peningkatan kesehatan yang diinduksi flavonoid yang responsif terhadap AhR dan banyak di antaranya terkait dengan saluran pencernaan dan sistem kekebalan tubuh di mana AhR memainkan peran kunci. Dalam model peradangan usus, antosianidin, cardamonin dan alpinetin bersifat protektif dan respons ini sebagian disebabkan oleh AhR dan peningkatan fungsi sel T-regulator oleh naringenin, baicalin dan baicalein yang bergantung pada AhR. Meskipun ada banyak bukti untuk peran AhR dalam kanker, aplikasi klinis flavonoid aktif AhR tidak sedang berlangsung (Jin UH *et al.*, 2018).

Table 1 Flavonoid interactions/
modulation of G-protein
coupled receptors

Receptor	Flavonoid	References
EP1 (prostaglandin receptor)	EGCG (antagonist)	[107]
5-HT _{1A}	Acacetin	[108]
Parathyroid hormone receptor 1	Quercetin (ant)	[109]
Thromboxane receptors	Multiple	[110, 111]
P2Y12	Luteolin conjugate	[111]
Cannabinoid receptors (CB)	Catechins, quercetin and anthocyanadins	[112–114]
Glucagon-like peptide—1 receptor	Flavonoids	[115]
	myricetin	
Opiod receptor	Methoxyflavones	[116–118]
	EGCG	
Muscarinic acetylcholine receptor	Multiple flavonoids	[119]
Opsin	Multiple flavonoids	[120]
Calcium sensing receptor	Ligustroflavone	[121]
CXCR4	Hesperidin (ant)	[122]
Free fatty acid receptor 1 (FFA1, GPR40)	Delphinidin	[123]
Muscarinic receptor	Polymethoxyflavones	[124]
Bitter taste receptors—TAS2R39	6-Methoxyflavones	[125]
	multiple	[126]
TAS2R39/14	Isoflavones	[127]
TAS2R39/46	Tangeretin, nobiletin and related compounds	[128, 129]
GPER (GPR30)	Baicalein (ant)	[130, 135]
	Genistein, daidzein	[131], [132]
	EGCG, prunetin	[133, 134]
	Icarin, genistein	[135, 137]

Gambar 2. 7 Mekanisme Flavonoid melalui GPCR Signaling Pathway.

Mekanisme Flavonoid Dengan Il-6

Meskipun mekanisme spesifik flavonoid belum diteliti, diketahui bahwa flavonoid menunjukkan sifat anti-inflamasi dengan menargetkan banyak jalur. Flavonoid yang berbeda memiliki cara yang berbeda untuk mengurangi peradangan. Banyak penelitian berfokus pada berbagai jenis flavonoid dan bagaimana mereka bekerja.

Quercetin menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dengan menghentikan c-Jun N terminal kinase dan kinase yang diatur oleh sinyal ekstraseluler. Ini menghambat aktivitas MAPK, AP-1 dan NF-B, serta c-Jun N terminal kinase dan p38 kinase. Ini menunjukkan bahwa flavonoid berfungsi untuk mengurangi reaksi inflamasi dengan menargetkan jalur MAPK dan faktor transkripsi AP-1. Selain itu, telah dilaporkan bahwa ia memiliki potensi untuk mengontrol polimerisasi aktin pada neutrofil dan mengurangi rekrutmen neutrofil (Ferraz *et al.*, 2020). Quercetin juga

memiliki kemampuan untuk mengaktifkan jalur saluran kalium yang sensitif terhadap guanosin monofosfat siklik (cGMP)/protein kinase G (PKG)/adenosin trifosfat (ATP). Hal ini menyebabkan hiperpolarisasi neuron nosiseptif, seperti yang dilakukan oleh morfin dan dipyrone, yang diperlukan untuk mengurangi rasa sakit (Cunha *et al.*, 2010). Selain itu, ini mengurangi protein kinase C tipe epsilon (PKC ϵ) dan saluran kation potensial reseptor sementara subfamili V anggota 1 (TRPV1) di sumsum tulang belakang dan DRG tikus, serta tikus dengan neuropati perifer yang diinduksi paclitaxel. 3'-OH dari cincin B quercetin dan myricetin berinteraksi dengan PI3K, melemahkan jalur PI3K/Akt (Sachs *et al.*, 2004).

Apigenin mengurangi tingkat mikroRNA (miR33), reseptor Toll-like (TLR-4), dan jalur NF-B p65, yang meningkatkan kaset pengikatan ATP A1 (ABCA1), mengurangi akumulasi lipid, dan mengurangi makrofag dan sel otot di daerah aterosklerosis apo-/- yang ditantang LPS tikus. Isoliquiritigenin mengurangi ekspresi NF-k-B inhibitor alfa (IkB- α), E-selectin, adhesi monosit THP-1, VCAM-1, dan molekul adhesi sel endotel trombosit-1 (PECAM-1) pada sel endotel vena umbilikalis manusia yang diobati dengan TNF- α (HUVECS) (Farzaei *et al.*, 2019). Ini juga terlihat dalam model hipertensi yang diinduksi angiotensin II; isoliquiritigenin mengurangi TNF- α dan IL-1 β , sehingga pengendapan ekstraseluler berkurang. Selain itu, faktor nuklir yang terkait dengan faktor E2 (Nrf2) dan jalur NF-B merusak apoptosis yang disebabkan oleh stres oksidatif (Farzaei *et al.*, 2019).

Dengan mengurangi regulasi jalur NF-B dan ERK1/2, rutin mengurangi kadar IL-6 dan TNF- α . Selain itu, ini mengurangi ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 dalam kotak grup daya tinggi 1 (HMGB) dalam HUVECS yang diinduksi. Selain itu, ini mengaktifkan jalur saluran kalium sensitif cGMP/PKG/ATP dan jalur Nrf2/hemeoksigenase (HO), serta

menghambat jalur NF- κ B untuk mengurangi rasa sakit dan sitokin proinflamasi TNF- α dan IL-1 α (Ferraz *et al.*, 2020).

Salah satu komponen utama silymarin, silibinin, diketahui dapat mengurangi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang mengurangi hipertrofi, dan mengurangi faktor yang dapat diinduksi hipoksia-1 α (HIF-1 α) dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (iNOS) dengan menghambat NF- κ B. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lio *et al.*, quercetin dan baicalein menghambat enzim glioksalase-I, yang diketahui memiliki sifat inflamasi dengan melepaskan histamin. Luteolin, quercetin, kaempferol, dan apigenin juga terbukti mengurangi sekresi neutrofil dari enzim glukuronidase-1 dan lisozim (Carvalho *et al.*, 2019).

Genistein menunjukkan sifat anti-inflamasi dan mempengaruhi jalur tirosin kinase. Mereka menghentikan aktivitas p56 lck, sebuah protein kinase sel-T yang bertanggung jawab atas ekspresi IL-2 dan IL-2R. Akibatnya, sitokin berkurang dalam sel-T yang distimulasi oleh PHA/phorbolmyristate acetate (PMA) (Lio *et al.*, 1986). Dengan melemahkan jalur NF- κ B dan AP-1, luteolin mengurangi respons inflamasi pada makrofag alveolar. Genistein, kaempferol, quercetin, dan daidzein juga menghambat NF- κ B dan menghambat signal transducer dan aktivasi aktivasi transkripsi 1 (STAT-1) (Garcia *et al.*, 2009).

Ditunjukkan bahwa apigenin mengurangi interferon-gamma (IF- γ) dalam prosedur *in vivo*. Selain itu, telah terbukti bahwa flavonoid mengubah reaksi pro-inflamasi menjadi anti-inflamasi pada sel yang diinduksi LPS atau IF- γ (Liskova *et al.*, 2021). Flavonoid juga meningkatkan aktivitas sel NK dan T sitotoksik. Sebuah penelitian oleh Ruiz-Iglesias *et al.* (2020) menemukan bahwa hesperidin mengubah sistem kekebalan tikus yang sangat terlatih dan aktif. Pada tikus yang diinduksi dengan phorbol-12-myristate-13-asetat plus kalsium ionofor

(PMACI), sekresi sitokin berkurang karena fisetin menghambat fosforilasi MAPK dan translokasi NF-B. Untuk mengurangi IL-6, luteolin-8-C-fucopyranoside (LU8C-FP) berfungsi pada jalur NF-B dan MAPK (Ruiz-Iglesias *et al.*, 2020).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kang *et al.* (2010), luteolin dari *Lonicera japonica* Thunb. menghambat ekspresi IL-6, TNF- α , dan COX2, serta menghambat ERK1 / 2, c-Jun N-terminal kinase (JNK) / 2, dan jalur NF-B. Flavonoid Andrographolide, yang diisolasi dari *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees, menghambat NF-B pada sel RAW264.7 yang diinduksi LPS melalui jalur STAT3. Kaempferol dalam *Folium eriobotryae* mengurangi ekspresi iNOS dan aktivasi NF-B. Daidzein, genistein, kaempferol, quercetin, isorhamnetin, naringenin, dan pelargonidin juga menghambat jalur STAT-1 (Zhang *et al.*, 2015).

Vitexin memiliki kemampuan untuk melemahkan aktivator reseptor ligan faktor nuklir kappa-B (RANKL), yang disebabkan oleh aktivasi jalur MAPK dan NF-B, serta aktivasi jalur Nrf2 / HO-1 (Jiang *et al.*, 2019). Selain itu, ia menonaktifkan ekspresi saluran kation potensial reseptor sementara subfamili V anggota 1 (TRPV1), yang memiliki kemampuan untuk mengurangi rasa sakit yang disebabkan oleh capsaicin dalam penelitian *in vivo*. Pada model tikus yang diinduksi LPS, oroxylin A mengurangi NO dan sitokin dengan melemahkan jalur STAT kalsium (Borghi *et al.*, 2013).

Flavonoid juga merupakan molekul antioksidan yang kuat dengan aktivitas anti-inflamasi. Element responsif antioksidan (ARE) Nrf2 adalah salah satu faktor transkripsi yang diinduksi oleh mereka. Nrf2 menekan ekspresi MCP-1 dan VCAM-1, yang menyebabkan penurunan adhesi monosit dan transmigrasi ke sel endotel (Ye *et al.*, 2014). Akibatnya, ekspresi MAPK dan p38 berkurang dan lesi aterosklerosis dihindari pada tikus dan kelinci. Oroxylin A juga mengaktifkan jalur Nrf2/ARE dan

menghambat NF- κ B. Enzim seperti hemeoksigenase, superoksida dismutase, γ -glutamilsistein sintetase, glutathion peroksidase, dan glutathion reduktase, yang merupakan antioksidan, juga diaktifkan oleh flavonoid (Chen *et al.*, 2006). Respon hiperinflamasi dapat menyebabkan banyak penyakit, seperti penyakit Alzheimer, artritis reumatoid, diabetes tipe II, dan beberapa jenis kanker. Ada bukti bahwa sitokin seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α meningkat dalam kondisi ini. Akibatnya, sifat anti-inflamasi flavonoid membantu mencegah banyak masalah Kesehatan (Choy *et al.*, 2019).

Efek Samping

Efek Flavonoid pada Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular (CVD) termasuk hipertensi, infark miokard, dan aterosklerosis dan merupakan penyebab utama kematian di sebagian besar negara maju (Garcia *et al.*, 2009). Peradangan kronis memainkan peran penting dalam awal dan perkembangan CVD (Rice-Evans, 1995). Aktivitas flavonoid melawan peradangan dengan demikian menunjukkan efek yang menguntungkan dalam mengurangi CVD. Quercetin, flavonoid, menghambat jalur NF- κ B dan Akt yang diinduksi oleh LPS, yang menghasilkan penurunan tingkat IL-6, TNF- α , dan IL-1 β pada fibroblast jantung tikus neonatal (Choy *et al.*, 2019). Luteolin dan rutin meningkatkan NO *in vivo* model hipertensi yang diinduksi natrium fluorida, sehingga mengurangi penanda cedera ginjal-1, NF- κ B, dan troponin jantung-1 (cTn) dan juga mengurangi tekanan darah. Pada miosit jantung tikus neonatal, luteolin mengurangi degradasi I κ B- β , translokasi NF- κ B, dan pengikatan DNA; oleh karena itu, kadar TNF- α dipertahankan rendah (Farzaei *et al.*, 2019).

Fisetin menurunkan regulasi NF- κ B dan reseptor untuk produk akhir glikasi tingkat lanjut dan, karenanya, mengurangi penanda cedera miokard, TNF- α , IL-6, laktat dehidrogenase (LDH), kreatin kinase-otot/otak (CK-MB) dalam darah, serta menormalkan ultrastruktur dan

histologi jantung. Ini juga menyeimbangkan gen anti- dan pro-apoptosis serta anti- dan pro-oksidan dalam miokardium (Farzaei *et al.*, 2019). Ketika ekspresi NF- κ B menurun, kadar IL-6, TNF- α , dan IL-1 β menjadi rendah; oleh karena itu, terjadinya kardiomiopati diabetik menurun dan mempertahankan morfologi jantung normal dan penanda fungsi jantung tingkat rendah seperti CK-MB, LDH, cTn. Pada tikus yang diinduksi kardiotoxikitas carfilzomib, rutin meningkatkan regulasi IF- κ B- α dan, karenanya, menurunkan regulasi NF- κ B, yang melemahkan rantai berat β -myosin, mengurangi ekspresi mRNA peptida natriuretik tipe B dan, karenanya, memberikan perlindungan dari hipertrofi miokard. Chrysin, salah satu flavon, diketahui dapat menekan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), Akt, dan jalur NF- κ B dan MAPK, yang mencegah tikus dari kardiomiopati yang diinduksi doksorubisin (Farzaei *et al.*, 2019). Dalam penelitian lain, chrysin mengurangi tekanan sistolik ventrikel kanan dan tekanan arteri pulmonalis rata-rata dan juga menurunkan ekspresi kolagen I, kolagen III, dan NF- κ B pada hipertensi arteri paru yang diinduksi monokroton (Imam *et al.*, 2017). Chrysin juga mengurangi disfungsi hemodinamik dan ventrikel serta kerusakan ultrastruktur miokard pada cedera miokard yang diinduksi isoprenalin pada model tikus. Telah diamati bahwa chrysin meningkatkan gamma reseptor yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom (PPAR- γ), sedangkan menghambat TNF- α dan NF- κ B. Penelitian telah menunjukkan bahwa chrysin dapat mengurangi fibrosis di daerah interstisial dan perivaskular dan ekspresi kolagen pada infark miokard pada model tikus (Farzaei *et al.*, 2019).

Efek Flavonoid pada Diabetes Tipe 2

Diabetes melitus adalah salah satu gangguan metabolisme yang sangat umum di dunia yang sedang berkembang. Penyakit ini ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang menyebabkan komplikasi kesehatan, termasuk nefropati, CVD, retinopati, dll (Al-Ishaq *et al.*, 2019). Penyebab penyakit ini adalah produksi insulin yang lebih rendah karena

mutasi genetik atau keturunan, modifikasi pola makan kebiasaan, atau resistensi insulin yang disebabkan oleh sekresi insulin yang berlebihan atau peradangan kronis yang menyebabkan gangguan autoimun. Flavonoid tidak hanya bekerja pada jalur inflamasi tetapi juga menjaga kadar glukosa darah dan mengurangi risiko penyakit yang berhubungan dengan diabetes (Al-Ishaq *et al.*, 2019).. Quercetin menunjukkan respon anti-inflamasi pada pankreatitis akut terkait hipertrigliseridemia pada tikus dengan mengurangi TNF- α , IL-1 β , NF- κ B, dan IL-6, sehingga mengurangi kerusakan histopatologis (Rice-Evans, 1995). Hal ini juga terbukti meningkatkan jalur 5' adenosin monofosfat-activated protein kinase (AMPK), sehingga merangsang ekspresi GLUT4. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah diamati ketika hewan diobati dengan 10, 25, dan 50 mg / kg berat badan quercetin (Al-Ishaq *et al.*, 2019).. Dalam sebuah penelitian, orang yang mengonsumsi quercetin dari Cina memiliki kemungkinan lebih rendah terkena diabetes tipe 2. Hal ini juga diamati untuk mengurangi peroksidasi lipid, penyerapan glukosa oleh GLUT2, dan pengurangan aktivasi PI3K yang bergantung pada insulin juga diamati. Efek regulasi pada NF- κ B juga merangsang sekresi insulin yang diinduksi glukosa. Mereka juga menghambat inhibitor tirosin kinase, yang mencegah diabetes. (Al-Ishaq *et al.*, 2019).

Quercetin mengurangi aktivitas glukokinase GLUT4 dan juga menurunkan glukoneogenesis dan glikogenolisis hati serta meningkatkan gen yang berhubungan dengan kelangsungan hidup sel dan proliferasi hati pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) (Choy *et al* 2019). Quercetin dengan sitagliptin meningkatkan fungsi sel β , kontrol glikemik, profil metabolisme, oksidatif, dan aktivitas inflamasi pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Rutin adalah salah satu flavonoid yang paling efektif melawan diabetes. Hal ini terbukti mengurangi glukosa darah puasa, meningkatkan toleransi glukosa, dan juga mengurangi lipid serum secara lebih efektif (Al-Ishaq *et al.*, 2019). Hal ini juga diamati untuk mengaktifkan enzim hepatik heksokinase, mengurangi glukoneogenesis,

dan meningkatkan metabolisme lipid. Pengobatan rutin mengurangi hemoglobin terglikosilasi dan kadar glukosa darah puasa pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. (Bule *et al.*, 2019) Rutin juga diamati mengurangi aktivitas caspase-3 dengan meningkatkan aktivitas BCL-2 di retina diabetes. Kaempferol meningkatkan ekspresi protein yang diinduksi adenosin monofosfat (AMP); menekan apoptosis, sehingga meningkatkan kelangsungan hidup dan fungsi sel. Dalam sebuah penelitian, kaempferol menurunkan jalur pro-inflamasi yang diinduksi RhoA / Rho kinase pada sel ginjal-52E tikus normal (NRK-52E) dan sel epitel tubulus proksimal ginjal (RPTEC) ((Al-Ishaq *et al.*, 2019).

Eriodictyol menurunkan stres oksidatif yang dirangsang glukosa, inflamasi, dan kelangsungan hidup sel dengan mengatur jalur Nrf-2 / HO-1. Hesperidin meningkatkan jalur Klotho / fibroblast growth factor-23 (FGF-23), sehingga mengurangi toksisitas insulin dalam sel hati. Apigenin mengatur MAPK-NF- κ B-TNF- α dan mengubah faktor pertumbuhan-beta-1 (TGF- β 1) -MAPK-fibronectin yang memberi sinyal pada nefropati diabetes yang diinduksi oleh STZ. Aktivitas anti-inflamasi Chrysin mencegah tikus diabetes yang diinduksi STZ dari neuropati diabetes. Baicalein mengaktifkan jalur AMPK dan mengurangi resistensi insulin dan juga memodulasi jalur PI3K / Akt untuk mengurangi stres oksidatif dan peradangan pada kardiomiopati diabetes (Al-Ishaq *et al.*, 2019). Mereka juga mengatur pensinyalan HMGB1 / TLR4 / NF- κ B, mengurangi peradangan hati pada tikus diabetes (L Bravo, 1998). Oleh karena itu, efek anti-inflamasi flavonoid menunjukkan efek perlindungan terhadap gangguan yang disebabkan oleh diabetes (Ola *et al.*, 2015).

Efek Flavonoid pada Arthritis Reumatoid (RA)

Arthritis rheumatoid adalah penyakit autoimun yang disebabkan oleh infiltrasi sel-sel kekebalan tubuh seperti sel T, makrofag, fibroblast, dan sel B pada membran sinovial, yang menyebabkan kerusakan sendi dan kehilangan fungsi. Aktivitas antiinflamasi flavonoid diketahui memiliki

peran dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan pada persendian (Lee & Park, 2016). Oroxylin A pada 10 mg / kg berat badan pada model tikus artritis yang diinduksi kolagen tipe II (CIA) mengurangi Th17 dan meningkatkan sel Treg dan juga menghambat TNF- α , IL-6, IL-17, dan IL-1 β ; juga menekan jalur ERK1 / 2, MAPK, dan NF- κ B [65,66]. Baicalin meningkatkan Foxp3 + dan Treg, menghambat diferensiasi Th17 secara in vitro dan in vivo (Yang *et al* 2011). Dalam penelitian lain, baicalin mengurangi sel Th17 limpa pada artritis yang diinduksi adjuvant. Baicalin juga mengurangi CIA pada cairan synovial tikus melalui pengurangan IL-1 β dan TNF- α . Baicalin yang mengandung UP446 dapat mengurangi RA dengan mengurangi TNF- α , IL-6, IL-17, dan IL-1 β (Kelepouri *et al.*, 2018). Kombinasi flavonoid yang berasal dari akar *Scutellaria* mampu mengurangi PGE2. Icariin, flavonoid prenilasi, memblokir jalur STAT3, sehingga mengurangi IL-17 dan Th17, yang mengurangi degradasi tulang rawan dan tulang pada tikus CIA (Chi *et al.*, 2014). Apel kaya akan flavonoid seperti procyanidin dan tanin. Hal ini menunjukkan bahwa suplementasi tanin terkondensasi dari apel menunjukkan gejala radang sendi yang tertunda pada tikus DBA1/J dengan CIA. Juga diamati dalam sebuah penelitian bahwa procyanidin dalam apel dapat mengurangi IFN- γ dan IL-17 (Halliwell dan Gutteridge, 1998). Ekstrak biji anggur yang mengandung proanthocyanidin mengurangi TNF- α , sehingga mengurangi CIA. Itu juga diamati untuk mengurangi osteoklastogenesis secara in vitro (Cho *et al.*, 2009).

Efek Flavonoid pada Penyakit Neurodegeneratif

Flavonoid juga diketahui memiliki sifat pelindung saraf. Flavonoid berinteraksi dengan pensinyalan glial dan jalur seluler lainnya, sehingga meningkatkan fungsi saraf dan juga berdampak pada regenerasi saraf. Flavonoid dalam blueberry mengaktifkan jalur ERK, yang meningkatkan protein pengikat elemen respons cAMP (CREB); oleh karena itu, neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) diregulasi di hipokampus

tikus (Uddin *et al.*, 2020). Aktivasi CREB oleh flavonoid berdampak pada regulasi memori dan plastisitas sinaptik. Katekin digunakan dalam jalur protein kinase A / CREB yang dimodulasi the hijau untuk menghasilkan ameloid beta 42 (A β 42) (Uddin *et al.*, 2020). Flavonoid juga menstabilkan Nrf-2, yang dapat diinduksi hipoksia-1, untuk mengatur PPAR- γ dan aktivasi koaktivator PPAR- γ 1-alfa (PGC-1 α), untuk mengurangi stress oksidatif, dan meningkatkan disfungsi mitokondria; dengan demikian, perkembangan Alzheimer dilemahkan. Quercetin berikatan dengan kantong pengikat ATP dari PI3K dan menghambat aktivitasnya, dengan demikian mengaktifkan jalur pro-survival (Choy *et al.*, 2019). Hesperetin diamati mengaktifkan jalur Akt / protein kinase B untuk meningkatkan sinyal pro-survival dalam neuron kortikal. EKG meningkatkan fosforilasi CREB melalui jalur ERK dan PI3K, yang meningkatkan reseptor glutamat-2; oleh karena itu, neurotransmisi, synaptogenesis, dan plastisitas dimodulasi. Wogonin mengurangi akumulasi A β dalam sel SH-SY5Y melalui target mamalia dari jalur rapamycin (mTOR) (Zhang *et al.*, 2015).

Apigenin menurunkan tingkat ekspresi mRNA TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 pada tikus perdarahan subaraknoid [10]. Baicalin mengurangi diferensiasi sel Th17 dan Th1 melalui pensinyalan STAT / NF- κ B, sehingga mengurangi keparahan ensefalomyelitis autoimun (EAE).

Efek Flavonoid pada Degenerasi Retina

Degenerasi retina akibat mutasi, paparan cahaya yang berlebihan, dan juga warisan adalah penyebab utama kebutaan. Rhodopsin dan cone opsins adalah fotoreseptor utama yang diperlukan untuk penglihatan. Cahaya yang berlebihan mengakibatkan degenerasi fotoreseptor dengan meningkatkan ROS dan sitokin pro-inflamasi dan menginduksi apoptosis (Ortega *et al.*, 2020). Terapi bertujuan untuk mengurangi peradangan, manajemen stres oksidatif, dan akselerasi jalur anti-apoptosis. Banyak flavonoid yang terbukti memiliki semua sifat ini. Diamati bahwa injeksi intraperitoneal quercetin atau myricetin pada 20 mg

/ kg untuk anggota subfamili kaset pengikat ATP 4 (Abca4- / -) retinol dehidrogenase 8 (Rdh8- / -) tikus 30 menit sebelum terpapar cahaya 10.000 Lux selama 45 menit menunjukkan efek perlindungan terhadap degenerasi retina yang diinduksi oleh cahaya dengan mempertahankan morfologi dan fungsi retina (Ortega *et al.*, 2020). Perlakuan quercetin atau myricetin pada 20 mg/kg pada mencit BALB/c juga menunjukkan efek positif pada perlindungan retina. Diamati bahwa tikus yang diobati dengan dimetil sulfoksida (DMSO) mengaktifkan pembentukan mikroglia dan reaksi inflamasi setelah terpapar cahaya; sebaliknya, pada tikus yang diobati dengan quercetin atau myricetin, pelemahan jalur ini diamati (Patel *et al.*, 2019). Fungsi tikus yang diobati dengan DMSO dan yang terpapar cahaya dipulihkan dengan pengobatan flavonoid. Myricetin dapat mengurangi ROS pada tikus yang diinduksi cahaya Abca4- / -Rdh8- / - tikus tetapi tidak dapat menghilangkannya sepenuhnya. Namun, sitokin inflamasi seperti ligan kemokin motif CC (CCL2), IL-6, dan TNF- α benar-benar berkurang dengan pengobatan quercetin atau myricetin pada tikus yang diinduksi cahaya Abca4- / -Rdh8- / -tikus. Juga diamati bahwa flavonoid dapat menghentikan ekspresi BAX melalui penyeimbangan BAX / BCL-2 pada tikus Abca4- / Rdh8- / - tikus.

Fisetin juga dikenal untuk meningkatkan faktor penambah miosit 2c (Mef2c), yang menginduksi ekspresi gen fotoreseptor. Hal ini juga ditunjukkan dalam sebuah penelitian bahwa sel yang diberi perlakuan flavonoid meningkatkan ekspresi gen rhodopsin, M, dan S opsin sebesar 2-3, 4-5, dan 3,5-4,5 kali lipat tiga hari setelah penerangan dan selanjutnya meningkat pada hari ketujuh (Ortega *et al.*, 2020).

Efek Flavonoid pada Penyakit Radang Usus (IBD)

Penyakit radang usus (IBD) merupakan sekelompok gangguan usus yang menyebabkan peradangan berkepanjangan pada saluran pencernaan. Penyakit ini ditandai dengan pendarahan perut, nyeri, diare, dan kehilangan nafsu makan. Flavonoid menunjukkan efek yang

menguntungkan dalam mengurangi peradangan. Rutin mampu mengurangi sitokin seperti IL-1 β dan mengurangi peradangan di usus besar pada kolitis yang diinduksi asam trinitrobenzena sulfonat (TNBS). Telah ditemukan bahwa 0,1% rutin dalam makanan selama dua minggu mengurangi kolitis yang diinduksi dekstran-sulfat natrium (DSS) (Kwon *et al.*, 2005). Quercetin mengurangi ekspresi iNOS melalui jalur NF- κ B pada kolitis yang diinduksi DSS. Quercetin 50-100 mg / kg mempertahankan kadar GSH pada kolitis yang diinduksi asam asetat. Morin juga mengurangi peradangan usus dengan bekerja pada leukotrien kolon B4 (LTB4), IL-1 β , dan NO. Kaempferol menghambat jalur NF- κ B untuk mengurangi IL-6, IL-1 β , COX2, NOS, TNF- α , dan mengurangi kolitis yang diinduksi DSS (Kwon *et al.*, 2005). Isoflavon bertindak sebagai reseptor estrogen dan menggunakan pensinyalan untuk mengurangi kolitis yang diinduksi TNBS. Gram kedelai yang difermentasi, yang terdiri dari isoflavon, menurunkan regulasi IL-1 β dan meningkatkan regulasi IL-10; oleh karena itu, permeabilitas sel usus menurun pada kolitis yang diinduksi TNBS (Salaritabar *et al.*, 2017). Isoflavon juga mengurangi IL-8 melalui penghambatan TNF- α pada garis sel Caco-2. Genistein juga dikenal untuk meniru estrogen dan mengurangi gejala IBD. Selain itu, genistein menghambat aktivitas MPO dan COX2 melalui jalur NF- κ B. Daidzein adalah salah satu isoflavon yang mengurangi IL6-, IL-8, IL-12, INF- γ , dan meningkatkan regulasi IL-10 pada sel kelenjar getah bening mesenterika pada kolitis yang diinduksi DSS (Salaritabar *et al.*, 2017).

Naringin menurunkan xantin oksidase, alkali fosfatase, MPO, malondialdehida (MDA), dan NO. Mereka juga menurunkan regulasi iNOS, ICAM-1, MCP-1, IL-6, MIP-2, PGE2, INF- γ , dan IL-17A. Ini mengurangi kolitis yang diinduksi DSS. Hesperidin juga mengurangi radang usus besar dengan melemahkan MDA, MPO, dan IL-6. Antosianin juga menunjukkan sifat anti-inflamasi dan mengurangi sitokin pro-inflamasi. Antosianin mengurangi IBD dengan meminimalkan ekspresi IL-6, IL-9, INF- γ , MPO, TNF- α , IL-1 β , IL-17A, iNOS, dan COX2. Apigenin dan

luteolin menurunkan IBD dengan mengatur ekspresi TNF- α , IL-1 β , iNOS, dan COX2. Luteolin juga diamati mengurangi infiltrasi sel T CD4+. Diosmin bekerja pada LTB4 MPO untuk meningkatkan kadar GSH. Wogonin dan tangeretin meningkatkan claudin-1 zonula occluden-1 di persimpangan yang ketat. Mereka juga mengurangi IL-6, IL-1 β , IL-8, iNOS, dan COX2; dan ekspresi TLR4, MyD88, TGF- β -activated kinase 1 (TAK1), IL-23, dan TNF- α . Tangeritin juga menurunkan sel T helper dalam diferensiasi Th1 dan Th17 (Salaritabar *et al.*, 2017).

Efek Flavonoid dalam Pengobatan Kanker

Peradangan bertanggung jawab untuk mengendalikan banyak jalur seluler, yang ekspresinya yang tidak diatur dapat menyebabkan kanker. Oleh karena itu, peradangan merupakan ciri khas inisiasi dan perkembangan kanker. Sifat anti-inflamasi flavonoid juga mengurangi perkembangan kanker; oleh karena itu, flavonoid juga menunjukkan aktivitas anti-kanker. Hesperidin terlihat menurunkan viabilitas sel pada garis sel glioma C6. Flavonoid diketahui menghambat TNF- α , yang jika tidak akan menginduksi pelepasan MCP-1 / CCL2; hal ini selanjutnya meningkatkan infiltrasi makrofag terkait tumor (TAM), sel penekan turunan mieloid (MDSC), Tregs, makrofag terkait metastasis (MAM), tumor-associated neu-trofil (TAN), dan sel Th17, yang diperlukan untuk mempertahankan mikroenvironment tumor. Flavonoid juga menghambat diferensiasi fibroblas menjadi fibroblas terkait kanker dengan menargetkan TGF- β 2. Dalam sebuah penelitian oleh Hou dkk. (2019), flavonoid menargetkan TNF- α , dan IL-1 β untuk mengurangi peradangan dan, karenanya, menghambat kolitis berulang dan kanker kolorektal. Flavonoid juga diketahui melemahkan banyak jalur pensinyalan yang berkaitan dengan peradangan dan proliferasi sel, yang meliputi jalur MAPK, NF- κ B, ERK1 / 2, mTOR, PI3K, dan Akt. Flavonoid dipelajari untuk mengurangi ekspresi reseptor kemokin motif C-X-C (CXCR4), yang mengurangi metastasis. Ini juga memodulasi jalur Integrin-linked protein

kinase (ILK) / Yes-associated transcriptional regulator (YAP) untuk mengurangi Epithelial-mesenchymal transition (EMT) dan metastasis (Ratty dan Das, 1988).

Ageratum conyzoides L. menunjukkan efek sitotoksik terhadap sel leukemia tikus dan sel kanker paru-paru non-kecil pada manusia. Ini juga menghambat pertumbuhan garis sel glioblastoma dan garis sel kanker prostat (W. Zhu *et al.*, 2012). Flavonoid dalam *A. conyzoides* menghambat proliferasi sel HeLa dengan menginduksi penghentian fase S dalam siklus sel. Mereka juga menginduksi apoptosis pada sel HeLa (Tapas *et al.*, 2008). Banyak flavonoid yang dilaporkan menghentikan siklus sel pada fase G0 / G1 atau transisi fase G2 / M (Sonnenbicer dan Zetl, 1986). Flavonoid dari bayberry Cina menginduksi penangkapan fase G1 pada sel kanker ovarium (Q. He *et al.*, 2004). Flavonoid dari *Citrus platyphloea* Hort. Et Tanaka menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel kanker paru-paru manusia A549 dengan menghentikan siklus sel pada fase G2 / M (Saller *et al.*, 2001). Licochalcone 2',4'-Dihydroxy- 6'-methoxy-3',5'-dimethylchalcone adalah flavonoid yang meningkatkan kadar ROS intraseluler untuk mengaktifkan jalur apoptosis pada kandung kemih dan sel kanker hepatoseluler (Y. Wu *et al.*, 2006) (Spencer *et al.*, 2009). Laporan lebih lanjut menunjukkan bahwa luteolin dan quercetin dapat melemahkan EMT, sehingga mengurangi perkembangan kanker pada sel karsinoma skuamosa (Kim *et al.*, 2011). Isoliquiritigenin, flavonoid dari licorice, menghambat EMT pada sel kanker ovarium. Dalam sebuah penelitian, sel yang diobati dengan flavonoid dari *A. Conyzoides* menunjukkan peningkatan E-cadherin dan mengurangi N-cadherin dan vimentin pada tumor xenograft, sehingga menghambat invasi dan migrasi sel HeLa.

Efek Flavonoid pada Gangguan Paru Obstruktif

Peradangan kronis pada paru-paru akibat gas atau partikel berbahaya menyebabkan penurunan fungsi paru-paru, sehingga

menyebabkan kesulitan bernapas yang terus-menerus. Aktivitas anti-inflamasi dari flavonoid mencegah efek inflamasi pada paru-paru. Ekstrak *Morus alba* (L.) mampu mengurangi sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan NO pada makrofag paru-paru, sehingga menghambat hiperplasia epitel dan kerusakan ruang alveolar (Lago *et al.*, 2014). Studi menunjukkan bahwa flavonoid meningkatkan volume gaya ekspirasi dalam satu detik dan mengurangi batuk kronis, dahak, dan sesak napas. Dalam sebuah penelitian, emfisema paru berkurang pada model gangguan paru obstruktif kronik (PPOK) ketika diobati dengan quercetin (Lago *et al.*, 2014). Tricetin dan fisetin dapat mengurangi IL-6, TNF- α , IL-10, IL-8, dan juga poli [ADP-ribosa] polimerase 1 (PARP-1), sehingga mengurangi PPOK. Flavonoid seperti kaempferol, myricetin, dan quercetin dapat memblokir enzim elastase, yang diproduksi oleh neutrofil dan dapat meningkatkan elastin dan fibronectin, yang menyebabkan banyak penyakit seperti emfisema paru, sindrom gangguan pernapasan, dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Weseler *et al.*, 2009). Quercetin efisien dalam mengurangi mucin 5AC (MU5AC), reseptor faktor pertumbuhan epitel (EGFR), ekspresi protein yang diinduksi pPKC4-hidroksinonenal (HNE), dan juga fosforilasi ERK1 / 2, sehingga mengurangi sekresi lendir pada sel epitel saluran napas manusia. Quercetin juga menghambat ser- ine / treonin kinase dan tirosin kinase dan meningkatkan protein Sirt-1 deasetilase tipe III untuk menurunkan regulasi matriks metaloproteinase (MMP) -9 dan MMP-12 (Lago *et al.*, 2014). Ini juga meningkatkan elastisitas paru-paru. Liquiritin apioside adalah flavonoid yang mengurangi efek sitotoksik pada stres oksidatif yang diinduksi asap rokok pada garis sel epitel manusia dengan mengurangi TNF- α dan TNF- β .

Flavonoid mengurangi neutrofil paru dan inflamasi makrofag pada tikus ICR, dan juga mengurangi sel piala mukosa. Baicalin dapat menurunkan TNF- α , IL-8, dan MMP-9 pada tikus BALB/C PPOK. Vitexin dapat menginduksi jalur antioksidan yang dimediasi oleh Nrf / HO-1 pada

model cedera paru akut yang diinduksi LPS (Lu *et al.*, 2018). Icaritin mengurangi sel T CD4+ROR γ t+ dan meningkatkan sel T CD4+Foxp3+ dalam cairan lavage bronkial-alveolar (BALF). Flavonoid secara nyata mengurangi edema paru rasio basah-ke-kering paru-paru pada tikus BALB/c. Flavonoid seperti luteolin, morin, fistein, dan scutellarein menunjukkan efek positif pada asma dengan menargetkan banyak sitokin inflamasi termasuk IL-4, IL-13 TNF- α histamin, dan juga enzim fosfolipase A2 serta jalur seperti 2-STAT1/3 dan aktivitas EPO (56osinophil peroksidase) (Shen *et al.*, 2015).

Pengaruh Flavonoid dalam Penyakit Virus Corona (COVID-19)

Respons hiperinflamasi menyebabkan keparahan pada infeksi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2), yang mengaktifkan an-giotensin II, yang selanjutnya mengaktifkan kaskade pro-inflamasi melalui jalur NF- κ B dan MAPK. Beberapa flavonoid, termasuk nepitrin dan hesperidin, melemahkan angiotensin dan berkontribusi dalam mengurangi peradangan yang disebabkan oleh COVID-19. Studi *in silico* pada caflanone, fitomedisin berbasis flavonoid, menunjukkan bahwa caflanone menghambat TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6, dan makrofag inflamasi protein-1-alfa (Mip-1 α) (Gao *et al.*, 2016). Hesperidin adalah salah satu flavonoid ampuh dengan sifat anti-virus, anti-oksidan, dan anti-inflamasi, yang juga terbukti menurunkan IL-33 dan TNF- α pada model tikus yang diobati dengan LPS. Ini bisa menjadi kandidat yang baik untuk pengobatan COVID-19, meskipun penelitian lebih lanjut diperlukan (Carvalho *et al.*, 2019). Rhamnocitrin, flavonoid yang ada di *Nervilia fordii* (Hance) Schltr, diamati menghambat aktivasi endotel vaskular, yang menurunkan sitokin. Hal ini juga dapat digunakan untuk mengurangi badai sitokin pada penyakit COVID-19. Sementara itu, penelitian telah menunjukkan bahwa pengobatan tradisional Tiongkok, yang sebagian besar mengandung flavonoid, menurunkan ekspresi ACE-2 yang diregulasi. Flavonoid juga memodulasi

mediator inflamasi seperti inflammasom domain pirin keluarga TLR dan NLR yang mengandung 3 (NLRP3), yang diketahui memiliki peran penting dalam patologi SARS-CoV-2. Fisetin, amentoflavon, dan isoliquiritigenin adalah ligan putatif yang mengikat reseptor bromodomain yang mengandung protein 4 (BRD4), yang jika tidak diikat oleh protein transmembran E SARS-CoV-2. Ini menghambat respons inflamasi yang dimediasi NF- κ B. Xanthohumol mengurangi cedera paru-paru yang diinduksi LPS dengan mengaktifkan jalur AMPK / GSK3 β - Nrf2. Flavonoid dari *Crateva nurvala* Buch. Ham, daun *Apios americana* Medikus, dan EGCG mengaktifkan jalur Nrf2 dan mengurangi peradangan pada sel endotel, sel RAW264.7, dan model in vivo. Flavonoid 6-demetoksi-4'-O-metilkapilarisin yang berasal dari *Artemisia rupestris* L. mengaktifkan jalur Nrf2 / hemeoksigenase (Liskova *et al.*, 2019). Epicatechin, EGCG, dan chrysin adalah flavonoid alami yang menghambat dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), yang berpotensi menyebabkan badai sitokin pada infeksi SARS-CoV-2. Quercetin, scutellarin, dan myricetin adalah penghambat 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) yang baik, yang merupakan protein virus yang sangat penting untuk pematangan virus (Ruiz-Iglesias *et al.*, 2020).

2. 7 Mencit Putih (*Mus musculus*)

Mencit merupakan hewan yang biasa digunakan dalam percobaan. Tingkat penggunaan mencit sebagai model percobaan sekitar 40%. Mencit mempunyai kelebihan seperti siklus hidup yang relatif pendek, jumlah keturunan per kelahiran yang tinggi, keragaman sifat, kemudahan penanganan, serta ciri produksi dan reproduksi yang mirip dengan mamalia lain seperti sapi, sehingga sering dijadikan hewan laboratorium kambing, domba dan babi. Mencit hidup dari 1 hingga 3 tahun. Hewan ini merupakan yang terkecil dari jenisnya dan memiliki moncong tikus berwarna putih. Mencit merupakan hewan pengerat yang

berkembang biak dengan cepat (Rodentidae). Mencit liar, atau mencit rumat, berkerabat dekat dengan mencit laboratorium. Pemeliharaan hewan ini, meski dalam jumlah besar, relatif mudah. Perawatannya ekonomis dan efisien dari segi ruang dan biaya. Mencit laboratorium memiliki berat yang hampir sama dengan tikus liar: 18 hingga 20 gram pada umur 4 minggu, 30 hingga 40 gram pada umur 4 minggu, dan 30 hingga 40 gram pada umur 6 minggu atau lebih. Mencit menunjukkan banyak variasi genetik dan ciri-ciri anatomi dan fisiologisnya dapat dikarakterisasi dengan baik.

Adapun klasifikasi mencit adalah sebagai berikut :

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mamalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Genus : Mus
Spesies : *Mus musculus*

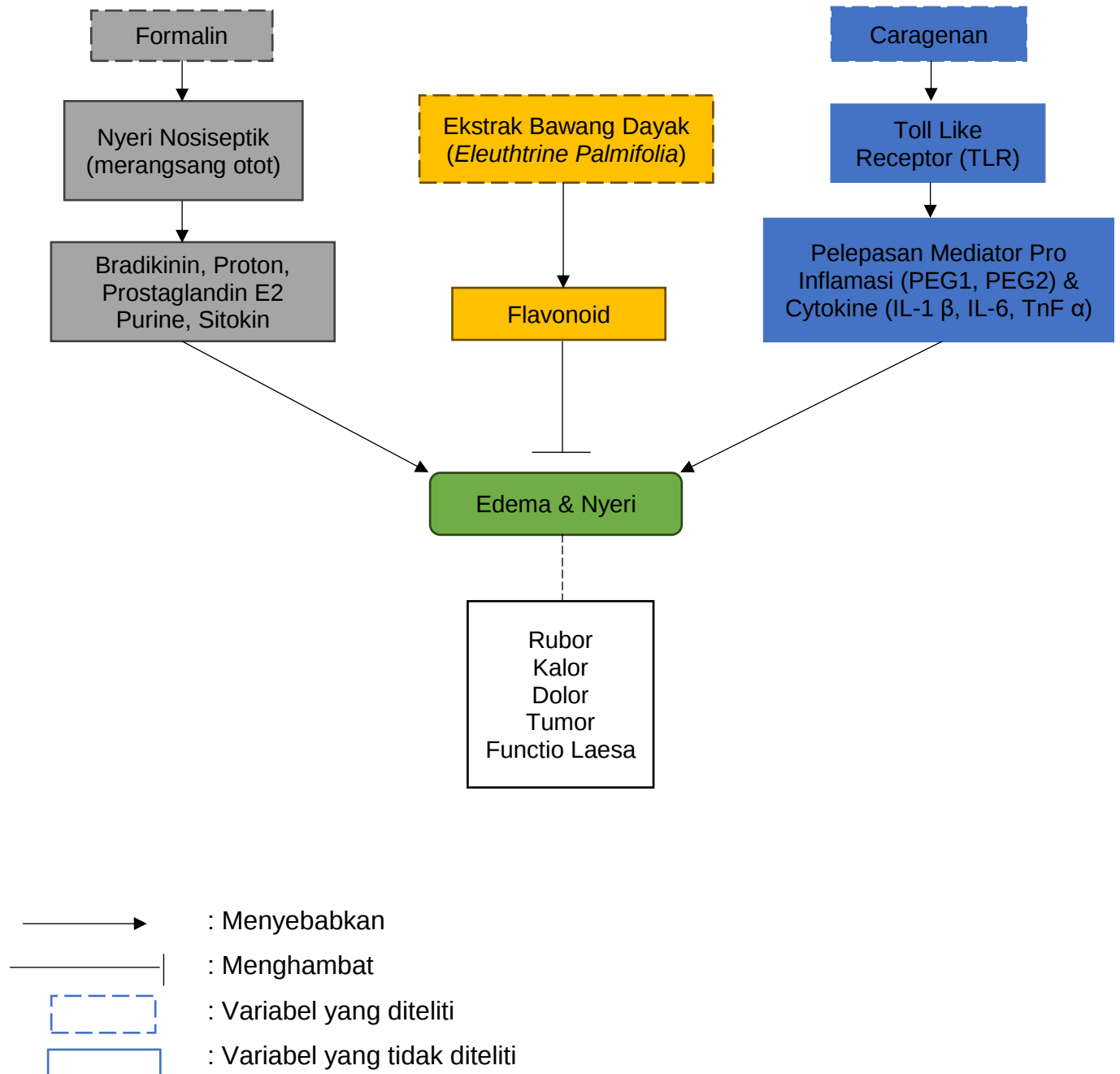


Gambar 2. 8 Mencit Putih (*Mus musculus*)

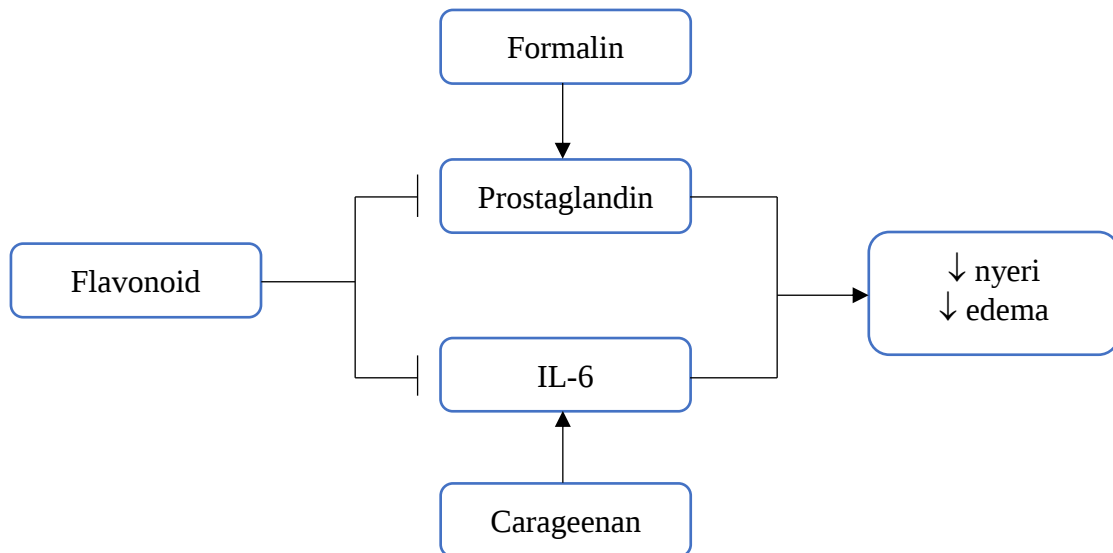
Mencit jantan lebih banyak digunakan dalam penelitian karena aktif mengikuti kegiatan. Selain itu, mencit jantan tidak terpengaruh oleh hormon seperti halnya mencit betina. Pemilihan jenis kelamin jantan disebabkan karena hormon estrogen tidak terdapat pada mencit jantan meskipun jumlahnya relatif sedikit, dan status hormonal mencit jantan lebih stabil dibandingkan mencit betina. Hal ini mempengaruhi perubahan

status hormonal seiring berjalannya waktu. Kondisi tertentu yang dapat mempengaruhi keadaan psikologis hewan laboratorium, seperti siklus estrus, kebuntingan, dan laktasi. Selain itu, tikus betina memiliki tingkat stres yang lebih tinggi dibandingkan tikus jantan, sehingga dapat menyebabkan kebingungan selama pengujian.

2. 8 Kerangka Teori dan Variabel Penelitian



2. 9 Kerangka Konsep



Variabel Bebas

Dosis ekstrak Bawang Dayak

Variabel Terikat

Nyeri, edema dan kadar IL-6

Variabel Terkendali

Formalin dan Carageenan

Variabel Tergantung