

# PERAN ANTIOKSIDAN FLAVONOID DALAM MENINGKATKAN KESEHATAN

**Kristina Simanjuntak**

Program Studi Kedokteran Umum, FK UPN "Veteran" Jakarta  
JI R.S. Fatmawati Pondok Labu Jakarta Selatan – 12450  
Telp 021 7656971

---

## Abstract

*Flavonoids occur naturally in fruit, grains, vegetables and beverages such as tea and wine. Main group of flavonoids into antioxidants activity are molecular structure flavones, flavanones, catechins and anthocyanins. Flavonoids can directly scavenge of oxygen derived free radicals as superoxides and peroxy nitrite. Epicatechin and rutin are also powerful radical scavengers. The scavenging ability of group rutin may be due to its inhibitory activity on the enzyme xanthin oxidase. An important of flavonoid adding in food because they have to characteristic antiatherosclerotic, antithrombogenic, antiinflammatory, antitumor, antiviral and antiosteoporotic effect. Where flavonoid adding in food may be scavenging from free radical attack.*

**Key Words:** *Flavonoid, free radical, antioxidant, health*

---

## PENDAHULUAN

Studi epidemiologi menunjukkan ada kaitan erat antara status kesehatan dan usia harapan hidup manusia dengan pola konsumsinya. Masyarakat di daerah yang banyak mengkonsumsi protein, lemak, gula dan garam ternyata, lebih banyak menderita penyakit-penyakit degeneratif dibandingkan masyarakat di wilayah yang banyak mengkonsumsi karbohidrat, serat dan vitamin. Mengubah pola hidup seperti negara dengan mayoritas penduduk berusia panjang seperti Jepang, dengan memilin konsumsi makanan yang kaya akan kacang-kacangan, sayur dan buah serta kebiasaan minum teh hijau, salah satu faktor pencegahan penyakit. Masyarakat eskimo yang hidupnya tidak lepas dari konsumsi ikan, jarang sekali ditemukan menderita penyakit jantung. Kelompok masyarakat yang terbiasa mengkonsumsi susu fermentasi ternyata juga mempunyai rata-rata usia yang lebih panjang.

Peningkatan prevalensi penyakit degeneratif di Indonesia, memotivasi para peneliti pangan dan gizi Indonesia untuk mengeksplorasi senyawa-senyawa antioksidan yang berasal dari sumber alami. Bahan yang berasal dari alam mempunyai sistem pertahanan biologi sebagai implikasi kehidupan aerobik. Bahan alam seperti flavonoid, mempunyai antioksidan yang banyak ditemukan di kacang-kacangan, sayur, buah serta minuman teh hijau. Antioksidan mempunyai kemampuan untuk meredam radikal bebas, pemecah peroksida, penangkap oksigen singlet dan kerja sinergis.

Radikal bebas bersifat reaktif sehingga mudah bereaksi dengan molekul lain untuk mencapai stabil.

Sifat reaktif dari radikal bebas disebabkan karena senyawa tersebut mengandung elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya. Radikal bebas dihasilkan dari metabolisme xantin oksidase menghasilkan radikal superoksida anion, hidrogen peroksida. Radikal bebas oksigen lainnya dan sumber radikal bebas dari luar tubuh berupa asap rokok dan radiasi akan berpengaruh buruk bagi kesehatan. Ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dengan sistem antioksidan (baik endogen maupun eksogen) akan menyebabkan stres oksidatif sel, sehingga terbentuknya penyakit degeneratif seperti kardiovaskuler, stroke, diabetes, penyakit Parkinsons dan kanker. Patogenesis timbulnya penyakit degeneratif tersebut berlangsung sangat kompleks, mekanismenya belum diketahui dengan jelas.

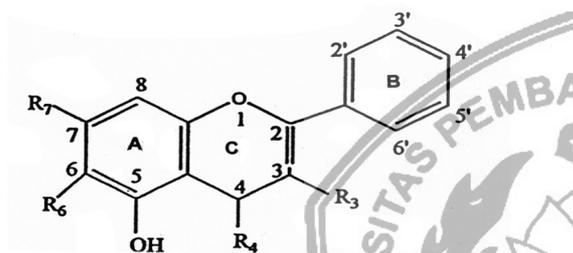
Kelompok flavonoid dalam bahan alam, tersebar banyak dalam tanaman baik pada buah, kulit batang, akar dan bunga, yang bekerja sebagai antioksidan. Isovitexin ditemukan dalam kulit padi, bersama dengan zat antioksidan kelompok fenilpropana dan asam kafeat. Bahan alam flavonoid berpotensi untuk menjaga kesehatan jangka panjang. Produk fermentasi tempe yang dikenal dengan trihidroksi isoflavon mempunyai aktivitas antioksidan. Pengaruh yang penting dari flavonoid adalah membersihkan radikal bebas. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa flavonoid dapat bekerja dalam proses antiinflamasi, antialergi, antivirus dan antikarsinogenik.

### Sumber Flavonoid (Fenolat)

Albert Szent-Gyorgyi (1937) menemukan senyawa flavonoid. Senyawa tersebut diisolasi dari

jeruk yang diberi namanya vitamin P, Flavonoid merupakan senyawa fenolat dengan berat molekul rendah. Senyawa-senyawa yang dalam molekulnya mengandung fenol umumnya ditemukan di alam dalam bentuk glikosilasi. Tanaman yang mengandung fenolat dapat menghambat peroksidasi lipid dan proses lipooksigenasi in vitro. Vitamin C dan vitamin E merupakan senyawa fenolat, dapat menjadi prooksidan bila terdapat logam-logam transisi.

*Flavonoid* merupakan turunan dari 2-fenilbenzopiren yang mengandung 3 cincin (A,B,C). Struktur dasar ini merupakan 2 cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan dengan cincin heterosiklik piran di tengah (C) (gambar 1). Flavonoid dibagi dalam sub kelas misalnya flavonol, flavon, flavanon, flavononol, isoflavon, antosianidin dan proantosianidin. Terdapat 3 subkelas utama dalam flavonoid yaitu flavonol, flavon, dan isoflavon. Pembagian ini berdasarkan ada tidaknya gugus keto pada posisi empat dari ikatan rangkap antara C2 dan C3 atau gugus hidroksil pada posisi 3 di cincin C.



**Gambar 1.** Struktur flavonoid

Sumber-sumber makanan yang mengandung gugus flavonoid dari beberapa senyawa ditunjukkan dalam tabel 1:

**Tabel 1.** Sumber-sumber makanan yang mengandung gugus flavonoid

GUGUS	SENYAWA	SUMBER MAKANAN
Flavon	Apigenin	Kulit apel
	Krisin	Berries
	Kaemferol	Brokoli
	Luteolin	Celery
	Mirisetin	Fruit peels
	Rutin	Cranberries
	Sibelin	Anggur
	Kuersetin	Luttuce, bawang, olives
	Flavonon	Fisetin
Hesperetin		Buah jeruk
Narigin		
Naringenin		
Taxifolin		
Katekin	Katekin	Anggur merah
	Epikatekin	The
	Epigalokatekin galat	
Antosianin	Sianidin	Berries
	Delpinidin	Ceri
	Malvidin	Anggur
	Pelargonidin	Raspberries
	Peonidin	Anggur merah
	Petunidin	Strawberi, teh

## Sumber radikal bebas

Oksigen untuk metabolisme aerobik digunakan sekitar 95-98 %, sisanya 2-5 % akan berubah menjadi radikal bebas endogen. Sumber radikal bebas yang lain berasal dari lingkungan berupa asap rokok, bahan kimia karsinogen dan radiasi. Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan pada orbit luarnya sehingga bersifat tidak stabil dan reaktif. Sifat tersebut akan memudahkan radikal bebas untuk bereaksi dengan molekul lain untuk mencapai stabil. (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999 ; Valko. 2006)

Jenis-jenis radikal bebas yang dihasilkan oleh tubuh dan radikal bebas dari lingkungan berupa: (1) *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) terdiri dari radikal bebas; superoksida anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidroksil (OH<sup>•</sup>), alkoksil (RO<sup>•</sup>), peroksil (RO<sub>2</sub><sup>•</sup>), serta senyawa bukan radikal yang berfungsi sebagai pengoksidasi atau senyawa yang mudah mengalami perubahan senyawa radikal seperti hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ozon (O<sub>3</sub>) dan HOCl, (2) *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS) terdiri dari radikal bebas : nitrooksida (NO<sub>2</sub><sup>•</sup>), peroksinitrit (ONOO<sup>•</sup>), dan senyawa bukan radikal seperti HNO<sub>2</sub> dan N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> Produksi berlebih dari NO dapat menyebabkan stroke.

Keberadaan radikal bebas dalam tubuh merupakan suatu hal yang fisiologis, karena tubuh akan mengimbangi dengan antioksidan endogen. Kerusakan oksidatif sel terjadi jika jumlah antioksidan yang dihasilkan tidak mampu mengimbangi jumlah radikal bebas yang ada. Perlindungan sel dari kerusakan oksidatif dapat menggunakan tambahan antioksidan dari makanan berupa vitamin E, vitamin A dan vitamin C yang larut air (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999 ; Valko 2006).

Sumber radikal bebas, baik endogenus maupun eksogenus terjadi melalui sederetan mekanisme reaksi anatara lain : pembentukan awal radikal bebas (inisiasi), terbentuknya radikal baru (propagasi), dan tahap terakhir (terminasi) yaitu pemusnahan atau pengubahan menjadi radikal bebas stabil dan tak reaktif. Sumber radikal bebas endogen ini sangat bervariasi, dapat melewati autoksidasi, oksidasi enzimatik, fagositosis dalam respirasi, transpor elektron di mitokondria, oksidasi ion-ion logam transisi, atau melalui iskemik.

Autoksidasi adalah senyawa yang mengandung ikatan rangkap, hidrogen alilik, benzilik atau tersier yang rentan terhadap oksidasi oleh udara. Contohnya lemak yang memproduksi asam butanoat, berbau tengik setelah bereaksi dengan udara. Oksidasi enzimatik menghasilkan oksidan asam hipoklorit. Sekitar 70-90 % konsumsi O<sub>2</sub> oleh sel fagosit diubah menjadi superoksida, bersama dengan radikal OH serta HOCl membentuk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dengan bantuan bakteri. Oksigen dalam sistem transpor elektron menerima satu elektron membentuk superoksida. Ion logam

transisi, yaitu Co dan Fe memfasilitasi produksi oksigen singlet dan pembentukan radikal  $\cdot\text{OH}$  melalui reaksi Haber-Weiss:  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+}$ . Secara singkat, xantin oksidase selama iskemik menghasilkan superoksida dan asam urat.

### Sumber dan peran antioksidan

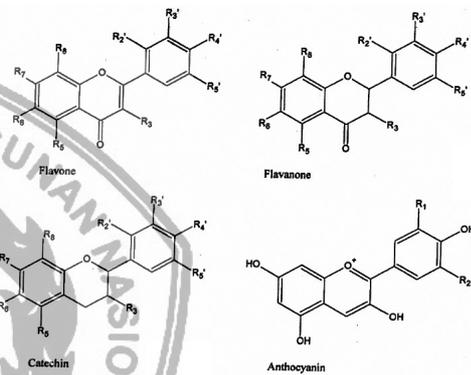
Antioksidan didefinisikan sebagai senyawa yang dapat menunda, memperlambat, dan mencegah proses oksidasi. Antioksidan dikelompokkan menjadi antioksidan enzim dan vitamin. Antioksidan enzim meliputi superoksida dismutase (SOD), katalase dan glutathion peroksidase (GSH.Prx). Antioksidan vitamin lebih populer sebagai antioksidan dibandingkan enzim. Antioksidan vitamin mencakup alfa tokoferol (vitamin E), beta karoten dan asam askorbat (vitamin C). Superoksida dismutase berperan dalam melawan radikal bebas dalam mitokondria, sitoplasma.. Kerja SOD akan semakin aktif dengan adanya poliferon yang diperoleh dari konsumsi teh. Katalase mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan mencegah pembentukan gelembung  $\text{CO}_2$  dalam darah. Antioksidan glutathion peroksidase (GSHPx) bekerja dengan cara menggerakkan  $\text{H}_2\text{O}_2$  dan lipid peroksida dibantu dengan ion logam-logam transisi. Enzim GSHPx mengandung mineral Selenium (Se).. Sumber Se ada pada ikan, telur, ayam, bawang putih, biji gandum, jagung, padi, dan sayuran.. Dosis Se yang terlalu tinggi dapat bersifat racun. Vitamin E dipercaya sebagai sumber antioksidan yang kerjanya mencegah lipid peroksidasi dari asam lemak tak jenuh dalam membran sel dan membantu oksidasi vitamin A serta mempertahankan kesuburan. Vitamin E disimpan dalam jaringan adiposa dan dapat diperoleh dari minyak nabati terutama minyak kecambah, gandum, kacang-kacangan, biji-bijian, dan sayuran hijau.

Antioksidan eksogen berupa antioksidan sintetik (antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesa reaksi kimia) dan antioksidan alami (antioksidan hasil ekstraksi bahan alami). Beberapa contoh antioksidan sintetik yang diijinkan penggunaannya untuk makanan dan penggunaannya telah sering digunakan, yaitu butil hidroksi anisol (BHA), butil hidroksi toluen (BHT), propil galat, tert-butil hidroksi quinon (TBHQ) dan tokoferol. Antioksidan-antioksidan tersebut merupakan antioksidan alami yang telah diproduksi secara sintesis untuk tujuan komersial.

Antioksidan alami di dalam makanan dapat berasal dari (a) senyawa antioksidan yang sudah ada dari satu atau dua komponen makanan, (b) senyawa antioksidan yang terbentuk dari reaksi-reaksi selama proses pengolahan, (c) senyawa antioksidan yang diisolasi dari sumber alami dan ditambahkan ke makanan sebagai bahan tambahan pangan

Antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dari golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol

dan asam-asam organik polifungsional. Golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan meliputi flavon, flavonol, isoflavon, kateksin, flavonol dan kalkon. Sementara turunan asam sinamat meliputi asam kafeat, asam ferulat, asam klorogenat, dan lain-lain. Di samping penggolongan antioksidan di atas, ada pula senyawa lain yang dapat menggantikan vitamin E, yaitu flavonoid. Polcomy et. al (2001), menyatakan bahwa aktivitas antioksidan dari senyawa alamiah yang berasal dari tanaman seperti flavonoid disebabkan adanya gugus hidroksil pada struktur molekulnya. Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang terdapat pada teh, buah-buahan, sayuran, anggur, bir dan kecap. Aktivitas antioksidan flavonoid tergantung pada struktur molekulnya terutama gugus prenil ( $\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ . Dalam penelitian menunjukkan bahwa gugus prenil flavonoid dikembangkan untuk pencegahan atau terapi terhadap penyakit-penyakit yang diasosiasikan dengan radikal bebas.



Gambar 2. Gugus dari struktur molekul flavonoid

### Kebutuhan, Adsorpsi, Konjugasi dan Toksisitas Flavonoid

Kebutuhan rata-rata flavonoid setiap hari di Nederland berkisar 23 mg/dL. Kebutuhan flavonoid selain vitamin E dan karoten, diperkirakan rata-rata masukan vitamin C tiga kali lebih tinggi daripada asupan flavonoid. Kebutuhan rata-rata flavonoid dari beberapa negara mempunyai tingkat yang berbeda-beda, seperti negara Filandia terendah konsumsi flavonoid (2,6 mg/dL), namun asupan tertinggi di Jepang (68,2 mg/dL) dari senyawa kuersetin dari apel dan bawang.

Jalur konjugasi flavonoid (katekin) mulai dengan konjugasi glukoronida mutan di sel usus halus. Flavonoid berikatan dengan albumin dan ditranspor ke dalam hati, kemudian berkonjugasi dengan gugus sulfat, gugus metil atau keduanya. Penambahan gugus-gugus tersebut akan menambah pembersihan sirkulasi dan juga menurunkan toksisitas. Beberapa lokasi yang telah diuji untuk konjugasi kerangka flavonoid akan menghambat aktivitas enzim (xantin oksidase), menambah aktivitas antioksidan

Banyak kontrofersi tentang sifat-sifat toksik

dan mutagenik flavonoid kuersetin. Formica dan Regelson meneliti in vitro dan in vivo pada kuersetin menyatakan ada efek samping toksik secara in vitro. Konferensi *American Society for Experimental Biology 1984*, yang telah diuji di laboratorium hewan, bahwa hanya 1 dari 17 makanan yang bersifat karsinogenik dan mutagenik dari flavonoid. Dunnick dan Halley menyatakan bahwa asupan tinggi kuersetin yang dilakukan dalam beberapa tahun pada mencit akan menimbulkan tumor. Namun, pada penelian jangka panjang, tidak satupun yang ditemukan karsinogenik. Penelitian ini terus dilakukan terhadap efek mutagenik flavonoid, menunjukkan bahwa flavonoid yang mengandung kuersetin menunjukkan antimutagenik in vivo. Penelitian secara klinik oleh Kneck et.al pada wanita dan pria (24 tahun) menyatakan hubungan terbalik antara masukan flavonoid (kuersetin) dan penyakit kanker. Flavonoid merupakan tuksik bagi sel kanker, namun tidak toksik untuk sel normal Flavonoid dapat digunakan dalam pecegahan kanker.

## PEMBAHASAN

### Efek Timbulnya Penyakit Akibat Radikal Bebas

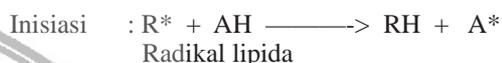
Radikal bebas atau disebut sebagai oksigen reaktif ini mencakup ROS seperti superoksida ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $\cdot OH$ ), peroksil ( $ROO\cdot$ ), hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), oksigen singlet ( $O_2$ ), oksida nitrit ( $NO\cdot$ ), peroksinitrit ( $ONOO\cdot$ ) dan asam hipoklorit ( $HOCl$ ). Radikal bebas berperan dalam terjadinya berbagai penyakit, hal ini disebabkan karena radikal bebas sangat reaktif dan mampu bereaksi dengan protein, lipid, karbohidrat, atau DNA. Reaksi antara radikal bebas dan biomolekul tersebut akan menyebabkan struktur molekul-molekul berubah dan menyebabkan stres oksidatif sel dan berakhir terbentuknya suatu penyakit.

Efek oksidatif radikal bebas dapat menyebabkan peradangan dan penuaan dini. Lipid membran sel berubah menjadi lipid peroksida yang mempercepat penuaan. Pembentukan lipid peroksida dan malondialdehid merupakan reaksi berantai yang bersifat reaktif, senyawa tersebut dapat bereaksi kembali dengan molekul sekitarnya Radikal bebas dapat meningkatkan kadar LDL (low density lipoprotein) yang menjadi penyebab penimbunan kolesterol pada dinding pembuluh darah atau disebut dengan aterosklerosis. Penurunan suplai darah atau iskemik karena penyumbatan pembuluh darah serta penyakit Parkinson disebabkan oleh reaksi radikal bebas. Kanker dapat terjadi dari reaksi radikal bebas dengan DNA yang memicu terbentuknya zat karsinogenik. Zat tersebut dapat mengubah bentuk susunan DNA atau mutasi DNA.

### Mekanisme kerja antioksidan flavonoid

Ada dua fungsi mekanisme kerja antioksidan,

pertama sebagai pemberi atom hidrogen. Antioksidan (AH) yang mempunyai fungsi utama tersebut sering disebut sebagai antioksidan primer. Senyawa ini dapat memberikan atom hidrogen secara cepat ke radikal lipida ( $R\cdot$ ,  $ROO\cdot$ ) atau mengubahnya ke bentuk lebih stabil, sementara turunan radikal antioksidan ( $A^*$ ) tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding radikal lipida. Kedua merupakan fungsi sekunder antioksidan, yaitu memperlambat laju autooksidasi dengan berbagai mekanisme diluar mekanisme pemutusan rantai autooksidasi dengan perubahan radikal lipida ke bentuk lebih stabil. Penambahan antioksidan (AH) primer dengan konsentrasi rendah pada lipida dapat menghambat atau mencegah reaksi autooksidasi lemak dan minyak. Penambahan tersebut dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi (gambar 3). Radikal-radikal antioksidan ( $A^*$ ) yang terbentuk pada reaksi tersebut relatif stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru.



**Gambar 3.** Hambatan antioksidan primer terhadap radikal lipida

Banyaknya konsentrasi antioksidan yang ditambahkan, dapat berpengaruh pada laju oksidasi. Pada konsentrasi tinggi, aktivitas antioksidan grup fenolik sering lenyap bahkan antioksidan tersebut menjadi prooksidan. Pengaruh jumlah konsentrasi pada laju oksidasi tergantung pada struktur antioksidan, kondisi dan sampel yang akan diuji.

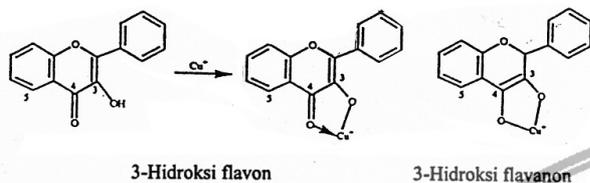


**Gambar 4.** Antioksidan bertindak sebagai prooksidan pada konsentrasi tinggi

Setiap gugus dari flavonoid mempunyai kapasistas yang baik sebagai antioksidan. Gugus flavon dan katekin mempunyai aktivitas tertinggi untuk mencegah tubuh dari serangan radikal bebas. Diketahui sel-sel tubuh secara kontinu dapat dirusak oleh radikal-radikal bebas yang dihasilkan dari metabolisme aerobik atau yang diinduksi oleh kerusakan eksogen. Absorpsi di saluran cerna, serta peranannya sebagai antioksidan secara in vivo masih sangat terbatas, akan tetapi efek antioksidan dari senyawa fenolat tersebut sangat kuat umumnya pada pemutusan rantai peroksil.

Mekanisme reaksi radikal bebas terhadap lipid membran sel membentuk peroksida lipid. Kerusakan sel dapat mengubah jumlah muatan sel yang akan

mengubah tekanan osmotik dan berakhir sampai kematian sel. Radikal bebas yang menyerang beberapa mediator inflamasi akan menimbulkan respon inflamasi dan kerusakan jaringan. Untuk menjaga organisme hidup dari spesies oksigen reaktif diperlukan beberapa mekanisme efektif untuk perlindungan sel berupa antioksidan. Pertahanan antioksidan yang terdapat dalam tubuh berupa enzim seperti, superoksida dismutase, katalase dan glutathion peroksidase dan juga antioksidan nonenzimatik seperti glutathion, asam askorbat, dan tokoferol. Kerusakan sel dapat bertambah disebabkan oleh jumlah radikal bebas melebihi jumlah antioksidan endogen. Mekanisme lain dari flavonoid dalam mencegah oksidasi adalah dengan mengkelat ion logam dan menghambat reaksi Fenton dan Haber-Weis yang merupakan sumber penghasil radikal bebas oksigen.



**Gambar 5.** Mekanisme flavonoid dalam menkelat logam

Senyawa flavonoid yang dikonsumsi mempunyai efek aditif terhadap pembersihan radikal bebas. Flavonoid dapat menambah fungsi kerja antioksidan endogen dengan berpartisipasi terhadap tiga sistem penghasil radikal yang berbeda seperti yang ditunjukkan di bawah ini. (1) **Pembersihan langsung radikal.** Flavonoid dapat mencegah kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Pembersihan langsung radikal bebas oleh flavonoid menghasilkan zat yang stabil. Diketahui bahwa aktivitas dari gugus flavonoid tinggi, sehingga zat tersebut dapat menstabilkan spesies oksigen reaktif. Reaksinya sebagai berikut:



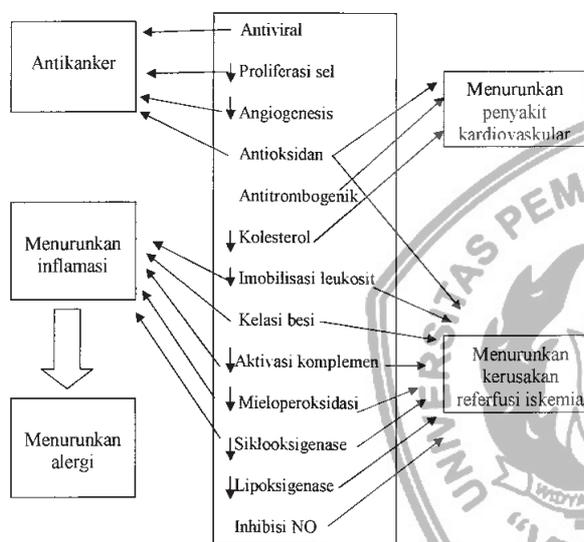
$\text{R}^0$  adalah radikal bebas dan  $\text{O}^0$  adalah radikal bebas oksigen. Flavonoid dapat langsung membersihkan superoksida, dan beberapa flavonoid lain dapat membersihkan lebih cepat oksigen reaktif peroksinitrit. Epikatekin dan rutin merupakan pembersih radikal paling kuat, yang mana gugus rutin berkemampuan untuk menghambat aktivitas xantin oksidase. Pembersihan radikal oleh flavonoid yang menghambat oksidasi LDL in vitro untuk pembentukan aterosklerosis. (2) **Nitrit Oksida.** Beberapa flavonoid yang mengandung kuersetin dapat menurunkan kerusakan setelah reperfusi iskemi melalui induksi aktivitas nitrit oksida sintetase. Nitrit oksida dihasilkan oleh beberapa tipe sel yang berbeda, seperti dalam sel endotel dan makropag. Meskipun pelepasan nitrit oksida oleh nitrit oksida sintetase cepat, hal ini merupakan penting untuk dilatasi

pembuluh darah. Konsentrasi nitrit oksida yang tinggi yang dihasilkan dalam makrofag dapat menghasilkan kerusakan oksidatif. Aktivasi makrofag yang tinggi akan menambah produksi nitrit oksida dan superoksida anion secara simultan. Nitrit oksida bereaksi dengan radikal bebas akan menghasilkan kerusakan peroksinitrit yang lebih tinggi. Nitrit oksida merusak tempat bagian dari jalur peroksinitrit dengan tinggi karena peroksinitrit dapat langsung mengoksidasi LDL menghasilkan kerusakan ireversibel membran sel. Penggunaan flavonoid sebagai antioksidan akan membersihkan radikal bebas nitrit oksida dengan kuat sehingga kerusakan sel berkurang. (3) **Xantin oksidase.** Jalur xantin oksidase merupakan jalur penting dalam kerusakan oksidatif jaringan, khususnya setelah reperfusi iskemia. Kedua enzim xantin dehidrogenase dan xantin oksidase mengkatalisis perubahan xantin menjadi asam urat. Xantin dehidrogenase adalah bentuk enzim yang ada dibawah kondisi fisiologis, namun struktur konfigurasinya diubah menjadi xantin oksidase selama kondisi iskemi. Xantin oksidase merupakan enzim penghasil radikal bebas oksigen. Dalam fase reperfusi, xantin oksidase bereaksi dengan oksigen akan melepaskan radikal bebas superoksida. Flavonoid yang mengandung gugus kuersetin dan silibin dapat menghambat aktivitas xantin oksidase yang menurunkan kerusakan oksidatif. Cos et.al melaporkan bahwa senyawa luteolin (3',4',5,7-tetrahidroksiiflavin) merupakan yang terbaik inhibitor xantin oksidase.

### Efek klinik flavonoid

Flavonoid dapat bekerja sebagai antioksidan untuk melindungi stres oksidatif sel. Mekanisme kerja flavonoid yang berhubungan pada efek penyakit yang dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan antara lain (gambar 6), (1) Efek antiaterosklerosis. Sifat antioksidan flavonoid berpengaruh pada sistem vaskular. Radikal oksigen dapat mengoksidasi LDL, yang menyebabkan kerusakan dinding sel endotel dan berubah menjadi aterosklerosis, (2) Antiinflamasi. Siklooksigenase dan liposigenase memegang peran penting dalam mediator inflamasi. Oksidasi asam arakidonat yang melepaskan kedua zat tersebut dimulainya respon inflamasi. Neutropil mengandung liposigenase yang menghasilkan senyawa kemotaktik dari asam arakidonat untuk melepaskan sitokin. Adanya senyawa fenolat dapat menghambat kedua jalur siklooksigenase dan liposigenase. Kuersetin menghambat aktivitas kedua jalur tersebut dengan cara menurunkan pembentukan metabolit inflamasi, (3) Efek antitumor. Efek antitumor dari flavonoid masih diteliti. Sistem antioksidan yang tidak adekuat jumlahnya akan menyebabkan kerusakan sel dari radikal bebas. Oksigen reaktif dapat merusak DNA dan divisi sel dengan mengubah pasangan basa yang disebut dengan mutasi. Jika perubahan ini ditemukan

dalam gen kritis seperti onkogen pada gen supresor tumor akan membentuk inisiasi atau progresif. Spesi oksigen reaktif dapat bereaksi langsung pada gen sinyal dan pertumbuhan. Kerusakan sel akibat radikal bebas oksigen dapat menurunkan mitosis, menambah kerusakan DNA ke bentuk mutasi dan menambah paparan terhadap DNA ke mutagen. Flavonoid dapat menghambat karsinogenesis. Beberapa flavonoid seperti fisetin, apigenin dan luteolin adalah inhibitor poten dalam proliferasi sel, (4) Efek antitrombogenik. Flavonol adalah partikel antitrombogenik, karena partikel tersebut dapat langsung membersihkan radikal, dengan mempertahankan konsentrasi prostasiklin endotel dan nitrik oksida. Penelitian in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa flavonoid merupakan bahan yang kuat untuk menghambat aktivitas jalur siklooksigenase dan liposigenase, (5) Efek Antivirus, dan (6) Efek antiosteoporosis.



**Gambar 6.**

Hipotesa hubungan antara mekanisme kerja flavonoid dan efeknya pada penyakit

## SIMPULAN

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang terdapat pada teh, biji-bijian, buah-buahan, sayuran. Flavonoid yang mengandung gugus flavon, flavanon, katekin dan antosianin dalam struktur molekulnya mempunyai aktivitas yang baik sebagai antioksidan.

Flavonoid dapat bekerja langsung untuk meredam radikal bebas oksigen seperti superoksida yang dihasilkan dari reaksi enzim xantin oksidase. Flavonoid yang mengandung gugus hidroksil bebas pada cincin aromatik flavonoid mempunyai aktivitas penangkap radikal Selain bekerja sebagai antioksidan, flavonoid dapat bekerja sebagai bekerja sebagai antiaterosklerosis, antitrombogenik, antiinflamasi, antitumor, antivirus dan antiosteoporosis. Pentingnya tambahan senyawa flavonoid dari makanan akan menambah kesehatan.

## DAFTAR PUSTAKA

Beckman KB, Ames BN, 1998, *The free radical theory aging matures*, Physiological Reviews

Hafiz Soewito, 2001, *Antioksidan eksogen sebagai pertahanan kedua dalam menanggulangi radikal bebas*, Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999, *Free radical in biology and medicine*, 3 rd Oxford University Press

Dragan A, Dusanka D, Drago B, 2003, *Structure radical scavenging activity relationships of flavonoids*, Croat. Chem. Acta

Kan yang. Lamprecht SA, Yanhui L, 2000, *Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon carcinogenesis*

Markham, K.R, 1988, *Cara mengidentifikasi Flavonoid*, terjemahan Kosasih Padmawinata, Bandung, Penerbit ITB

Polcomy J, Yanishlieva N. Gordon M, 2001, *Antioxidants in food*, Practical applications, Wood Publishing Limited, Cambridge, England

Robak J. Gryglewski RJ, 1996, *Bioactivity of flavonoid*, *Pol J Pharmacol*. Rusian

Rice Evans CA, Miller NJ, Panganga G, 1996, *Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids*, *Free radic Biol Med*

Robert JN. dkk, 2001, *Flavonoid: a review of probable mechanisms of action and potential applications*, *Am.J.Clin Nutr*. USA

Titik S, Suwidjiyo P, Ratna A, 2007, *Antioxidant-free radical scavenging of flavonoid from the leaves of stelechocarpus burahol*, majalah Farmasi Indonesia.