

PERAN FLAVONOID PADA BERBAGAI AKTIVITAS FARMAKOLOGI

Izzatul K, Sri Adi Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jln. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor 45363
Telepon: (022) 7796200, Faksimile: (022) 7796200
izzakhoirunnisa@gmail.com, izzatul16001@unpad.ac.id

ABSTRAK

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder dengan struktur fenolik yang bervariasi dan dapat ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kulit kayu, akar, batang, bunga, teh dan anggur. Flavonoid terkenal dengan efek menguntungkannya bagi kesehatan dan upaya sedang dilakukan untuk mengisolasi bahan yang disebut flavonoid. Flavonoid sekarang dianggap sebagai komponen yang sangat diperlukan dalam berbagai aplikasi nutrasetikal, farmasi, obat-obatan dan kosmetik. Hal ini karena flavonoid memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, anti-mutagenik dan anti-karsinogenik ditambah dengan kapasitasnya untuk memodulasi seluler kunci fungsi enzim. Saat ini banyak dilakukan kegiatan penelitian dan pengembangan flavonoid terkait dengan isolasi, identifikasi, karakterisasi dan fungsi flavonoid dan akhirnya penerapannya pada manfaat kesehatan. Dalam review ini akan dibahas mengenai 26 jenis flavonoid beserta aktivitas farmakologis dari flavonoid tersebut.

Kata kunci: Flavonoid, Aktivitas Farmakologi, Senyawa Fenolik.

ABSTRACT

Flavonoids are secondary metabolites with varied phenolic structures and can be found in fruits, vegetables, grains, bark, roots, stems, flowers, tea and wine. Flavonoids are famous for their beneficial effects on health and efforts are being made to isolate a material called flavonoids. Flavonoids are now considered an indispensable component in a variety of nutraceutical, pharmaceutical, drugs and cosmetic applications. This is because flavonoids have anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-mutagenic and anti-carcinogenic properties coupled with their capacity to modulate cellular key enzyme functions. At present there are many research activities and development of flavonoids related to isolation, identification, characterization and function of flavonoids and finally their application to health benefits. In this review we will discuss 26 types of flavonoids and its biological activities.

Keywords: Flavonoids, Biological Activities, Fenolic Compounds.

PENDAHULUAN

Flavonoid termasuk dalam kelas metabolit sekunder tumbuhan. Flavonoid memiliki struktur polifenolik dan banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran dan minuman tertentu. Flavonoid memiliki beragam keuntungan efek biokimia dan antioksidan yang terkait dengan berbagai penyakit seperti kanker, penyakit Alzheimer (AD), aterosklerosis, dan lain lain (Ovando *et al*, 2009; Lee *et al*, 2009).

Flavonoid memiliki efek untuk meningkatkan kesehatan dengan spektrum yang luas dan merupakan komponen yang sangat diperlukan dalam berbagai *nutraceutical*, farmasi, obat dan aplikasi kosmetik. Hal ini disebabkan karena mereka memiliki beragam aktivitas seperti antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik dan sifat antikarsinogenik ditambah dengan kapasitas mereka untuk memodulasi seluler kunci fungsi enzim. Flavonoid juga dikenal sebagai inhibitor poten untuk beberapa enzim, seperti xanthine oxidase (XO), cyclooxygenase (COX), lipoxigenase dan phosphoinositide 3-kinase (Metodiowa *et al*, 2000; Walker *et al*, 2000).

Di alam bebas, senyawa flavonoid dapat diekstraksi dari tanaman dan ditemukan di beberapa bagian tanaman. Flavonoid digunakan oleh sayuran untuk pertumbuhan dan pertahanan melawan plak (Havsteen, 2002). Flavonoid termasuk dalam kelas senyawa fenolik dengan berat molekul rendah. Banyak flavonoid yang sering

dianggap sebagai pigmen pada bunga tanaman famili angiospermae. Tetapi pada kenyataannya, flavonoid tidak hanya diutamakan di bunga saja tetapi pada seluruh bagian tanaman (Dewick, 2001).

Flavonoid juga dapat ditemukan pada makanan dan minuman yang berasal dari tanaman, seperti buah, sayuran, teh, kakao dan wine. Flavonoid memiliki beberapa subgrup, termasuk khalon, flavon, favonol dan isoflavon. Subgrup ini memiliki sumber yang berbeda-beda dan unik (Panche *et al*, 2016).

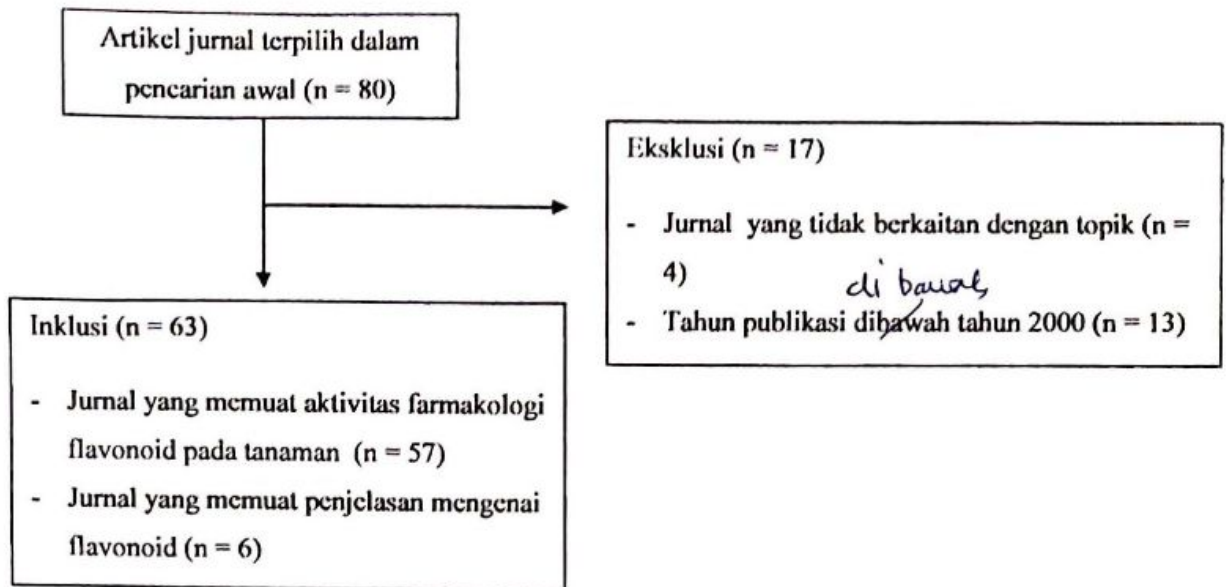
METODOLOGI PENELITIAN

Pencarian dan Strategi Pencarian

Data acuan dalam *review* artikel ini didapatkan dengan penelusuran dari berbagai sumber seperti PubMed, ResearchGate, Google Scholar, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan diantaranya, "biological activity of flavonoid in plant", "flavonoid in plant".

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Data yang didapat, diseleksi berdasarkan kriteria inklusi, yaitu jurnal yang berkaitan dengan aktivitas farmakologi flavonoid dan tanaman, Sedangkan kriteria eksklusi yaitu jurnal tidak berkaitan dengan topik, dan jurnal acuan dengan publikasi di bawah tahun 2000. Berikut bagan alir dari pencarian literatur dalam *review* artikel ini. Berdasarkan 80 jurnal yang berhasil ditemukan, terseleksi 63 jurnal yang memenuhi kriteria.



POKOK BAHASAN

Berikut ini hasil penelusuran yang didapatkan dari jurnal yang memenuhi kriteria.

Tabel 1. Peran Flavonoid pada Berbagai Aktivitas Farmakologi

No	Jenis Senyawa Flavonoid	Aktivitas Farmakologi	Mekanisme
1.	Abyssinones	Modulator steroid-genesis	Dapat digunakan sebagai modulator steroid-genesis yang potensial terhadap tiga enzim 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD), 17β -HSD dan aromatase dari jalur steroid-genesis (Hatti, et al., 2009).
2.	Apigenin	Aktivitas Neuroprotektif	Bunga Camomile (<i>Matricaria recutita</i>) dapat menenangkan saraf, karena apigenin yang termasuk dalam kelas flavon (Jäger dan Saaby, 2011).
		Antiinflamasi	Apigenin dilaporkan memiliki sifat antiinflamasi yang baik (Wang, 2011). Apigenin memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat

Authorny!!

Siklooksigenase

		enzim	<i>cyclooxygenase-2</i> (COX2) dan nitrat oksida sintase (Rosa, <i>et al.</i> , 2001; Mutoh, <i>et al.</i> , 2000)
		Imunoregulator	Penelitian pada tikus transgenik luciferase NF- κ B menunjukkan modulasi NF- κ B yang efektif tanpa efek pada tingkat kematian sel, penurunan apoptosis yang diinduksi lipopolisakarida di paru-paru, dan infiltrasi peradangan, yang mengarah pada pembentukan kembali paru-paru. Efek ini menunjukkan peran pengaturan-imun dari flavonoid (Cardenas, <i>et al.</i> , 2016.).
		Antibakteri	Apigenin memiliki aktivitas antibakteri yang kuat dengan menonaktifkan adhesin mikroba, enzim dan protein transpor sel (Cushine dan Lamb, 2005).
3.	Baicalin	Antiinflamasi dan anti-HIV-1	Baicalin mengganggu interaksi protein HIV-1 dengan koreseptor kemokine dan menghalangi masuknya HIV-1 ke sel target (Li, <i>et al.</i> , 2000).
4.	Biochanin A	Antikanker	Biochanin A digunakan untuk menentukan efek pada karsinogenesis payudara (Ren, <i>et al.</i> , 2003)
5.	Koumarin	Antikanker	Kemopreventif, menginduksi apoptosis dengan menghentikan siklus sel, mengatur metabolisme karsinogen dan ekspresi ontogenesis (Ren, <i>et al.</i> , 2003).
6.	Curcuminoid	Antikanker	Kemopreventif, menginduksi apoptosis dengan menghentikan siklus sel, mengatur metabolisme karsinogen dan ekspresi ontogenesis (Ren, <i>et al.</i> , 2003).

7.	Deidzein	Antikanker	Deidzein digunakan untuk menentukan efek pada karsinogenesis payudara (Ren, et al., 2003)
8.	Epicatechin k k	Antidiabetes	Epicatechin bertindak sebagai aktivator reseptor insulin dan mengurangi efek berbahaya dari diabetes (Ganugapati, et al., 2011). ktra hidroksi flavon
9.	Eriodictyol k fitol	Antimikroba	Eriodictyol (5, 7,3', 4'-tetrahydroxyflavanone) k fitol memiliki efek antimikroba pada <i>Staphylococcus aureus</i> KAS III (Lee, et al., 2011).
10.	Fisetin	Antiinflamasi	Fisetin memiliki sifat antiinflamasi yang baik dengan mengurangi efek asma (Wang, 2011). gejala
11.	Flavon-3-ol	Antivirus	Flavon-3-ol lebih efektif daripada flavon dan flavonon dalam penghambatan selektif HIV-1 dan HIV-2. (Zandi, et al., 2011).
12.	Genistein	Antioksidan	Genistein adalah isoflavonone, yang dilaporkan sebagai antioksidan penting (Unnikrishnan, et al., 2014).
		Antikanker	Genistein dilaporkan memiliki efek sebagai antikanker (Si dan Liu, 2007). Genistein dapat menekan perkembangan kanker payudara yang diinduksi secara kimia tanpa toksisitas reproduksi atau endokrinologis (Ren, et al., 2003)
		Aktivitas Oestrogenik	Genistein memiliki efek dalam mencegah keropos tulang pascamenopause pada wanita (Wiseman, 2000; Metzner, et al., 2009).

		Antikanker	Pengobatan sel melanoma manusia dengan fistein menyebabkan penurunan viabilitas sel dengan memoderasi henti fase G1 (Funakoshi-Tago, 2011).
		Antiinflamasi	Efek anti-inflamasi dari fisetin dapat mengurangi ^{gejala} efek asma (Wang, 2011).
13.	Hesperidin	Anti kanker	Hesperidin dilaporkan memiliki efek sebagai antikanker (Kamaraj, et al., 2009). Hesperidin menghambat karsinogenesis usus besar yang diinduksi secara kimia, dan dua kali lipat memperlambat kanker payudara yang diinduksi DMBA pada tikus (Ren, et al., 2003).
		Penyakit neurodegeneratif	Hesperidin dapat melintasi sawar darah-otak dan dapat memainkan peran dalam intervensi untuk penyakit neurodegeneratif (Jager dan Saaby, 2011; Hwang dan Yen, 2008).
		Antiinflamasi	Hesperidin memiliki sifat anti-inflamasi dengan mempengaruhi sistem enzim yang terlibat dalam generasi proses inflamasi (Tiwari dan Husain, 2017).
14.	Hesperetin	Penyakit neurodegeneratif	Hesperetin dapat melintasi sawar darah-otak dan dapat memainkan peran yang efektif dalam intervensi untuk penyakit neurodegeneratif (Jager dan Saaby, 2011; Hwang dan Yen, 2008).
		Antivitus	Hesperetin dilaporkan memberikan efek pada virus anti-demam berdarah (Zandi, et al., 2011).

15.	Kaempferol	Neuroprotektif	Tilia sp. digunakan secara global sebagai obat penenang dan telah dibuktikan bahwa kaempferol memiliki efek menenangkan (Saaby, et al., 2009).
16.	Kuinon	Antikanker	Kemopreventif dan berkontribusi untuk menginduksi apoptosis dengan menghentikan siklus sel, mengatur metabolisme karsinogen dan ekspresi ontogenesis (Ren, et al., 2003).
17.	Lignan	Antikanker	Memiliki efek kemopreventif dan menginduksi apoptosis dengan menghentikan siklus sel, mengatur metabolisme karsinogen dan ekspresi ontogenesis (Ren, et al., 2003).
18.	Luteolin	Antiinflamasi	Luteolin dilaporkan memiliki sifat antiinflamasi yang baik (Wang, 2011). Luteolin memiliki sifat anti-inflamasi dengan mempengaruhi sistem enzim yang terlibat dalam generasi proses inflamasi (Tiwari dan Husain, 2017).
19.	Macluraxanthone <i>Macluraxanthone</i>	AChE and BChE inhibitor	Macluraxanthone memberikan efek penghambatan AChE dan BChE yang bergantung pada konsentrasinya (Khan, et al., 2009).
20.	Naringenin (5,7,4'-trihydroxyflavanone) <i>trihidroksi flavon</i>	Antimikroba	β -Ketoacyl acyl carrier protein synthase III (KAS-III) adalah enzim target utama untuk mengatasi resistensi antibiotik. Naringenin memiliki efek antimikroba pada <i>Staphylococcus aureus</i> KAS III (Lee, et al., 2011).
21.	Naringin	Penyakit neurodegeneratif	Naringin dapat melintasi sawar darah-otak dan dapat memainkan peran dalam intervensi untuk penyakit

			neurodegeneratif (Jager dan Saaby, 2011; Hwang dan Yen, 2008).
		Antivirus	Naringin dilaporkan memberikan efek pada virus anti -demam berdarah (Zandi, et al., 2011).
		Antimikroba	Naringin dilaporkan memberikan efek antimikroba (Ma, et al., 2011).
22.	Quercetin	Antiinflamasi	<p>Quercetin membantu menghambat proses awal peradangan dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh (Comalada, et al., 2005).</p> <p>a) Quercetin memiliki sifat anti-inflamasi dengan mempengaruhi sistem enzim yang terlibat dalam generasi proses inflamasi (Tiwari dan Husain, 2017).</p> <p>b) Penelitian <i>in vivo</i> oleh De Souza (2007), telah dilaporkan bahwa quercetin yang diberikan secara oral dicampur dengan polysorbate 80 menghambat edema kaki pada tikus.</p> <p>c) Quercetin pada kultur sel hepatosit menunjukkan efek penghambatan terhadap agen penyebab inflamasi seperti protein-C reaktif dan nitric oxide synthase (Garcia-Mediavilla, et al., 2007).</p> <p>d) Penelitian <i>in vivo</i> pada tikus telah dilaporkan menunjukkan penurunan ekspresi gen inflamasi dengan quercetin (Boesch-Saadatmandi, et al., 2011).</p>

		Antikanker	<p>a) Quercetin dilaporkan sebagai agen antikanker yang kuat selama studi <i>in vitro</i> di berbagai sel kanker dan studi <i>in vivo</i> pada tikus (Dajas, 2012).</p> <p>b) Quercetin memiliki potensi pembersihan radikal, sehingga mampu mencegah kanker oleh stres oksidatif (Baghel, <i>et al.</i>, 2012).</p> <p>c) Efek kemoprotektif Quercetin melalui apoptosis dan metastasis terhadap sel tumor (Gibellini, <i>et al.</i>, 2011).</p> <p>d) Kombinasi Quercetin dengan injeksi doxorubicin intratumoral menghasilkan peningkatan respon imun terhadap pertumbuhan tumor payudara (Du, <i>et al.</i>, 2010). Selama studi <i>in vitro</i> menggunakan sel MCF-7 manusia (Michigan Cancer Foundation-7), quercetin menghambat angiogenesis pada kanker yang resisten tamokifen dalam sel payudara (Oh, <i>et al.</i>, 2010).</p> <p>e) Mempengaruhi tahap inisiasi dan promosi karsinogenesis. Mekanisme aksi lainnya adalah penangkapan siklus sel, penurunan regulasi protein p53 mutan, penghambatan banyak enzim pemicu kanker dan ekspresi protein Ras (Davis & Mathew, 2000).</p>
--	--	------------	---

		Antimikroba	<p>a) Kitosan dengan ^{Quercetin} memiliki aktivitas antimikroba terhadap bakteri <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonellae enteric</i>, dan <i>Listeria monocytogenes</i> (Božič, et al., 2012).</p> <p>b) ^{Quercetin} bertindak sebagai bakteriostatik karena menghambat ligasi D-Ala-D-Ala dalam sel bakteri, dengan menghambat D-alanin dan mencegah pertumbuhan bakteri (Wu, et al., 2008).</p> <p>c) ^{Quercetin} yang diekstrak dari daun lotus merupakan agen antibakteri untuk periodontitis (Li dan Xu, 2008).</p>
		Antioksidan	<p>a) ^{Quercetin} mampu mengikat spesies oksigen reaktif dan potensi antioksidannya dikaitkan dengan aktivitas pengikatan radikal bebas (Boots, et al., 2008).</p> <p>b) Penelitian ^{mirip} (<u>in vitro</u>) efek antioksidan quercetin yaitu dengan menghambat pembentukan katarak karena stres oksidatif pada lensa mata tikus yang dikultur dalam lingkungan hidrogen peroksida (Stefek dan Karasu, 2011).</p> <p>c) Pada studi ^{mirip} (<u>in vivo</u>) telah dilaporkan bahwa kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh senyawa industri CCl₄ dapat dikurangi secara efektif menggunakan ekstrak metanol</p>

			<p style="text-align: center;"><i>miring</i></p> <p>Heterotheca inuloides, yang mengandung quercetin (Coballase-Urrutia, et al., 2013).</p> <p>d) Quercetin menunjukkan efek <i>in vivo</i> terhadap tert-butylhydroperoxide diinduksi peroksidasi lipid dalam sel sperma manusia (Moretti, et al., 2012).</p> <p>e) Quercetin dengan dosis 25-50 mg/kg menunjukkan efek antioksidan terhadap stres oksidatif oleh diabetes mellitus yang diinduksi streptozotocin pada tikus (Maciel, et al., 2013).</p> <p>f) Quercetin merupakan antioksidan dan stabilisator yang efisien dalam polietilen dengan dosis 250 ppm (Tátraaljai, et al., 2014).</p> <p>g) Kompleks quercetin-kadmium memiliki nilai stabilitas konstan (Kf) yang lebih tinggi, sehingga quercetin diusulkan untuk digunakan sebagai agen pengkelat dalam pengobatan terapi kelasi untuk menghilangkan ion logam beracun (Ravichandran, et al., 2014).</p> <p>h) Quercetin merupakan antioksidan yang mengikat spesies yang sangat reaktif seperti peroxynitrite dan radikal hidrosil (Unnikrishnan, 2014).</p> <p>i) Aktivitas kelasi besi dari quercetin bekerja untuk mengurangi cedera oksidatif oleh membran eritrosit. Cedera ini diinduksi sejumlah agen</p>
--	--	--	--

			<p>pengoksidasi seperti fenilhidrazin dan akrolein (Prochazkova, et al., 2011).</p>
		Antivirus	<p>Quercetin terbukti efektif melawan beragam virus.</p> <p>a) Quercetin melawan tunas dalam sel MT-2 yang disebabkan oleh virus T-limfotropik manusia 1 (Coelho-Dos-Reis, et al., 2011).</p> <p>b) Quercetin memiliki efek antivirus yang mendalam terhadap virus dengue tipe-2 (Zandi, et al., 2011).</p> <p>c) Quercetin menekan virus hepatitis C dengan menghambat aktivitas protease protein 3 nonstruktural (Bachmetov, et al., 2012).</p> <p>d) Quercetin-3-O-β-D-glucuronide, selama penelitian <i>in vivo</i>, dilaporkan efektif terhadap virus influenza-A (Fin, et al., 2011) dan quercetin 7-rhamnoside ditemukan efektif terhadap virus diare epidemi babi (Song, et al., 2011).</p>
		<p>Proteksi Kardiovaskular</p>	<p>a) Quercetin berperan dalam mengurangi penyakit kardiovaskular (Jan, et al., 2010). dan dikaitkan dengan sifat anti-inflamasi (Russo, et al., 2012). Selama penelitian <i>in vitro</i> pada arteri tikus terisolasi, quercetin dalam bentuk a-glikannya telah terbukti sebagai vasodilator (Larson, et al., 2012).</p> <p>b) Quercetin berperan dalam pengurangan faktor yang membahayakan kardiovaskular termasuk</p>

			<p>fibrinogen dan C-reactive protein pada tikus transgenik manusia (Kleemann, et al., 2011).</p> <p>c) Penelitian <i>in vivo</i> pada tikus melaporkan bahwa karena efek anti-inflamasi quercetin juga mampu mencegah kalsium klorida yang diinduksi aneurisme aorta abdominal (Wang, et al., 2012).</p>
		Efek Neurologikal	<p>a) Quercetin bersifat neuroprotektif dan juga neurotoksik. Kombinasi dengan minyak ikan telah dilaporkan sebagai pelindung saraf di otak tikus (Joseph, dan Muralidhara, 2013).</p> <p>b) Quercetin menunjukkan efek menguntungkan terhadap penyakit neurodegeneratif (Alzheimer) dengan menunjukkan efek penghambatan terhadap asetilkolinesterase (Choi, et al., 2012).</p> <p>c) Quercetin mengurangi stres oksidatif yang diinduksi oleh 6-hidroksidopamin dalam neuron dari striatum otak tikus (Haleagrahara, et al., 2013)..</p> <p>d) Pada neuron P19 yang sehat diketahui bahwa pengobatan quercetin tidak memengaruhi kelangsungan hidup neuron tetapi penipisan isi glutathione intraseluler yang dapat glutathion mempengaruhi kerja sistem saraf (Jazyinscak, et al., 2012).</p>
		Hepatoprotektif	<p>a) Dalam studi <i>in vivo</i> pada steatohepatitis gerbil non-alkohol, telah dilaporkan bahwa gerbil yang</p>

			<p>diberikan secara oral dengan quercetin menunjukkan penurunan deposisi lemak dalam sel hati, sehingga melindungi sel-sel hati dari fibrosis (Ying, et al., 2013).</p> <p>b) Penelitian <i>in vivo</i> pada tikus menunjukkan bahwa hemeoxygenase 1 yang memicu fungsi quercetin terhadap penginduksian hepatotoksisitas; hepatoprotektif kemudian diamati dengan penurunan konsentrasi plasma alanine aminotransferase (Lekic, et al., 2013).</p> <p>c) Kerusakan oksidatif oleh etanol dalam hepatosit tikus dapat disembuhkan dengan pemberian quercetin (Liu, et al., 2012).</p>
		Neuroprotektif	<p><i>Calluna vulgaris</i> digunakan sebagai agen penenang saraf dan mengurangi aktivitas MAO-A, melalui quercetin sebagai konstituennya (Fisher, et al., 2006).</p>
23.	Silymarin	Hepatoprotektif	<p>Flavonoid dalam bentuk pengobatan C3G dan Silymarin telah dilaporkan menurunkan peroksidasi lipid hati dan menstimulasi regenerasi hati (Zhu, et al., 2012).</p>
24.	Stilbene	Antikanker	<p>Kemopreventif, menginduksi apoptosis dengan menghentikan siklus sel, mengatur metabolisme karsinogen dan ekspresi ontogenesis (Ren, et al., 2003).</p>

25.	Tangeritin	Antikanker	Tangeritin dilaporkan memiliki efek sebagai antikanker (Arafa, et al., 2009).
26.	Tannin	Antikanker	Tanin memiliki sifat kemopreventif dan berkontribusi untuk menginduksi apoptosis dengan menghentikan siklus sel, mengatur metabolisme karsinogen dan ekspresi ontogenesis (Ren, et al., 2003).

SIMPULAN

Flavonoid memiliki banyak aktivitas farmakologi. Dari review ini dibahas mengenai 26 tipe flavonoid yaitu; Abyssinones, Apigenin, Baicalin, Biochanin A, Coumarin, Curcuminoid, Deidzein, Epicatechin, Eriodictyol, Fisetin, Flavon-3-ol, Genistein, Hesperidin, Hesperetin, Kaempferol, Kuinon, Lignan, Luteolin, Macluraxanthone, Narigenin, Naringin, Quercetin, Silymarin, Stilbene, Tangeritin dan Tannin. Jenis-jenis flavonoid tersebut memiliki aktivitas farmakologi sebagai; modulator steroid-genesis, aktivitas neuroprotektif, antiinflamasi, imunoregulator, antibakteri, antikanker, antidiabetes, antioksidan, antivirus, aktivitas oestrogenik, penyakit neurodegeneratif, AChE and BChE inhibitor dan hepatoprotektif.

DAFTAR PUSTAKA

Arafa, S., Zhu, Q., Barakat, B., Wani, G., Zhao, Q., El Mahdy, M.A., dan Wani, A.A. 2009. Tangeritin Sensitizes

Cisplatin-Resistant Human Ovarian Cancer Cells Through Down Regulation of Phosphoinositide 3-kinase/Akt Signaling Pathway. *Cancer Res.* 69: 8910–8917

Baghel, S.S., Shrivastava, N., Baghel, R.S., Agrawal, P., Rajput, S. 2012. A Review of Quercetin: Antioxidant and Anticancer Properties. *World J Pharm Pharm Sci.* 1(1):146-160.

Bachmetov, L., Gal-Tanamy, M., Shapira, A., Vorobeychik, M., Giterman-Galam, T., Sathiyamoorthy, P., Golan-Goldhirsh, A., Benhar, I., Tur-Kaspa, R., dan Zemel, R. 2012. Suppression of Hepatitis C Virus by the Flavonoid Quercetin is Mediated by Inhibition of NS3 Protease Activity. *J Viral Hepatitis.* 19: e81-88.

Boesch-Saadatmandi, C., Loboda, A., Wagner, A.E., Stachurska, A., Jozkowicz, A., Dulak, J., Doring, F., Wolfram, S., Rimbach, G. 2011.

- Effect of Quercetin and its Metabolites Isorhamnetin and Quercetin-3-glucuronide on Inflammatory Gene Expression: Role of miR-155. *J Nutr Biochem.* 22: 293-299.
- Božič, M., Gorgieva, S., and Kokol, V. 2012. Homogeneous and Heterogeneous Methods for Laccase-Mediated Functionalization of Chitosan by Tannic Acid and Quercetin. *Carbohydr Polym.* 89: 854-864.
- Choi, G.N., Kim, J.H., Kwak, J.H., Jeong, C-H., Jeong, H.R., Lee, U., dan Heo, H.J. 2012. Effect of Quercetin on Learning and Memory Performance in ICR Mice Under Neurotoxic Trimethyltin Exposure. *Food Chem.* 132: 1019-1024.
- Coelho-Dos-Reis, J.G., Gomes, O.A., Bortolini, D.E., Martins, M.L., Almeida, M.R., Martins, C.S., Carvalho, L.D., Souza, J.G., Vilela, J.M., Andrade, M.S., dan Barbosa-Stancioli, E.F. 2011. Evaluation of the Effects of Quercetin and Kaempferol on the Surface of MT-2 Cells Visualized by Atomic Force Microscopy. *J Virol Methods.* 174: 47-52.
- Cardenas, H., Arango, D., Nicholas, C., Duarte, S., Nuovo, G.J., He, W., Voss, O.H., Gonzalez-Meji, M.E., Guttridge, D.C., Grotewold, E., Doseff, A.I. 2016. Dietary Apigenin Exerts Immune-regulatory Activity *In vivo* by Reducing NF- κ B Activity, Halting Leukocyte Infiltration and Restoring Normal Metabolic Function. *Int J Mol Sci.* 17: 323.
- Comalada, M., Camuesco, D., Sierra, S., Ballester, I., Xaus, J., Galvez, J., dan Zarzuleo, A. 2005. In vivo Quercetin Anti-inflammatory Effect Involves Release of Quercetin, which Inhibits Inflammation Through Down-regulation of the NF- κ B Pathway. *Eur J Immunol.* 35: 584-592.
- Cushnie, T.P.T., dan Lamb, A.J. 2005. Antimicrobial Activity of Flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.* 26:343-56.
- Dajas, F. 2012. Life or Death: Neuroprotective and Anticancer Effects of Quercetin. *J Ethnopharmacol.* 143: 383-396.
- Davis, W.L. and Mathew S.B. 2000. Antioxidants and Cancer III: Quercetin. *Altern Med Rev.* 5(3):196-208.
- De Souza, K.C., Bassani, V.L., dan Schapoval, E.E. 2007. Influence of Excipients and Technological Process on Anti-inflammatory Activity of Quercetin and Achyrocline Satureioides (Lam.) D.C. Extracts by Oral Route. *Phytomedicine : Int J Phytotherapy Phytomedic.* 14: 102-108.

- Dewick PM. 2001. The shikimate pathway: aromatic amino acids and phenylpropanoids. In *Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach*, 2nd ed., pp. 137–186.
- Chichester: John Wiley. Du, G., Lin, H., Yang, Y., Zhang, S., Wu, X., Wang, M., Ji, L., Lu, L., Yu, L., Han, G. 2010. Dietary Quercetin Combining Intratumoral Doxorubicin Injection Synergistically Induces Rejection of Established Breast Cancer in Mice. *Int Immunopharmacol.* 10: 819-826.
- Fisher, N.D., Sorond, F.A., Hollenberg, N.K. 2006. Cocoa Flavanols and Brain Perfusion. *J Cardiovasc Pharmacol.* 47:S210-14.
- Funakoshi-Tago, M., Nakamura, K., Tago, K., Mashino, T., dan Kasahara, T. 2011. Anti-inflammatory Activity of Structurally Related Flavonoids, Apigenin, Luteolin and Fisetin. *Int Immunopharmacol.* 11: 1150-59.
- Ganugapati, J., Mukkavalli, S., dan Sahithi, A. 2011. Docking Studies of Green Tea Flavonoids as Insulin Mimetics. *Int J Comp App.* 30: 48–52.
- Garcia-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P.S., Esteller, A., Sanchez-Campos, S., Tunon, M.J., dan Gonzalez-Gallego, J. 2007. The Anti-inflammatory Flavones Quercetin and Kaempferol Cause Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase, Cyclooxygenase-2 and Reactive C-protein, and Down-regulation of the Nuclear Factor kappaB Pathway in Chang Liver Cells. *Eur J Pharmacol.* 557: 221-229.
- Gibellini, L., Pinti, M., Nasi, M., Montagna, J.P., De, Biasi, S., Roat, E., Bertoncilli, L., Cooper, E.L., dan Cossarizza, A. 2011. Quercetin and Cancer Chemoprevention. *Evid Based Complement Alternat Med eCAM* : 591356.
- Haleagrahara, N., Siew, C.J., dan Ponnusamy, K. 2013. Effect of Quercetin and Desferrioxamine on 6-hydroxydopamine (6-OHDA) Induced Neurotoxicity in Striatum of Rats. *J Toxicol Sci.* 38: 25-33.
- Hatti K.S., Diwakar L., Rao, G.V., Kush, A., dan Reddy, G.C. 2009. Abyssinones and Related Flavonoids as Potential Steroidogenesis Modulators. *Bioinformation.* 3: 399–402.
- Havsteen B. 2002. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther.* 96: 67–202.
- Hwang, S. and Yen, G. 2008. Neuroprotective Effects of the Citrus Flavanones Against H₂O₂-induced Cytotoxicity in PC12 cells. *J Agric Food Chem.* 56: 859–864.

- Jäger, A.K., dan Saaby, L. 2011. Flavonoids and the CNS. *Molecules*.16:1471-85.
- Jan, A.T., Kamli, M.R., Murtaza, I., Singh, J.B., Ali, A., Haq, Q.M.R. 2010. Dietary Flavonoid Quercetin and Associated Health Benefits An Overview. *Food Rev Int*. 26: 302-317.
- Jazvinscak, J.M., Cipak, G.A., Vukovic, L., Vlainic, J., Zarkovic, N., dan Orsolc, N. 2012. Quercetin Supplementation: Insight into the Potentially Harmful Outcomes of Neurodegenerative Prevention. *N-S Arch Pharmacol*. 385: 1185-1197.
- Joseph, D., dan Muralidhara, K.M. 2013. Enhanced Neuroprotective Effect of Fish Oil in Combination with Quercetin Against 3nitropropionic acid Induced Oxidative Stress in Rat Brain. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiatry*. 40: 83-92.
- Kamaraj, S., Ramakrishnan, G., Anandakumar, P., Jagan, S., dan Devaki, T. 2009. Antioxidant and Anticancer Efficacy of Hesperidin in benzo (a)pyrene Induced Lung Carcinogenesis in Mice. *Invest New Drugs*. 27: 214-222.
- Khan, M.T., Orhan, I., dan Enol, S.S. 2009. Cholinesterase Inhibitory Activities of Some Flavonoid Derivatives and Chosen Xanthone and Their Molecular Docking Studies. *Chem Biol Interact*. 181: 383-389.
- Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., Van Erk, M.J., Wielinga, P.Y., dan Kooistra, T. 2011. Anti-inflammatory, Anti-proliferative and Anti-atherosclerotic Effects of Quercetin in Human *in vitro* and *in vivo* Models. *Atherosclerosis*. 218: 44-52.
- Larson, A.J., Symons, J.D., dan Jalili, T. 2012. Therapeutic Potential of Quercetin to Decrease Blood Pressure: Review of Efficacy and Mechanisms. *Adv Nutr*. 3: 39-46.
- Lee, J.Y., Jeong, K.W., Shin, S., dan Kim, Y. 2011. Antimicrobial Natural Products as β -Ketoacyl-acyl Carrier Protein Synthase III Inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 17: 5408-5413.
- Lee Y, Yuk D, Lee J, et al. 2009. Epigallocatechin-3-gallate prevents lipopolysaccharide-induced elevation of β -amyloid generation and memory deficiency. *Brain Res*.1250: 164-17
- Lekic, N., Canova, N.K., Horinek, A., dan Farghali, H. 2013. The Involvement of Heme Oxygenase 1 but not Nitric Oxide Synthase 2 in a Hepatoprotective Action of Quercetin in Lipopolysaccharide-induced Hepatotoxicity of Dgalactosamine Sensitized Rats. *Fitoterapia*. 87: 20-26.

- Li, B.Q., Fu, T., Yan, Y.D., Mikovits, J.A., Ruscetti, F.W., dan Wang, J.M. 2000. Flavonoid Baicalin Inhibits HIV-1 Infection at the Level of Viral Entry. *Biochem Biophys Res Commun.* 276: 534–538.
- Li, M., dan Xu, Z. 2008. Quercetin in a Lotus Leaves Extract may be Responsible for Antibacterial Activity. *Arch Pharm Res.* 31: 640–644
- Liu, S., Hou, W., Yao, P., Li, N., Zhang, B., Hao, L., Nussler, A.K., dan Liu, L. 2012. Heme Oxygenase-1 Mediates the Protective Role of Quercetin Against Ethanol-induced Rat Hepatocytes Oxidative Damage. *Toxicol in Vitro.* 26: 74-80.
- Ma, X., Zheng, C., Hu, C., Rahman, K., dan Qin, L. 2011. The Genus *Desmodium* (Fabaceae)-Traditional Uses in Chinese Medicine, Phytochemistry and Pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 138:314-32.
- Metodiewa D, Kochman A & Karolczak S. 2000. Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N, diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (rutin) action. *Biochem Mol Biol Int.* 41: 1067–1075.
- Metzner, J., Frank, T., Kunz, I., Burger, D., dan Riegger, C. 2009. Study on the Pharmacokinetics of Synthetic Genistein After Multiple Oral Intake in Postmenopausal Women. *Arzneimittelforschung.* 59: 513–520.
- Mutoh, M., Takashi, M., Fukuda, K., Komatsu, H., Enya, T., Masushima-Hibiya, Y., Mutoh, H., Sugimura, T., Wakabayashi, K. 2000. Suppression by Flavonoids of Cyclooxygenase-2 Promoter-dependent Transcriptional Activity in Colon Cancer Cells: Structure-activity Relationship. *Jpn J Cancer Res.* 91: 686–691.
- Oh, S.J., Kim, O., Lee, J.S., Kim, J.A., Kim, M.R., Choi, H.S., Shim, J.H., Kang, K.W., dan Kim, Y.C. Inhibition of Angiogenesis by Quercetin in Tamoxifen-resistant Breast Cancer Cells. *Food Chem Toxicol.* 48: 3227-3234.
- Ovando C, Hernandez D, Hernandez E, et al. 2009. Chemical studies of anthocyanins: a review. *Food Chem.* 113: 859–871.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R. 2016. Review Article: Flavonoids. *Journal of Nutritional Science.* Vol. 5: 1-15.
- Prochazkova, D., Bousova, I., Wilhelmova, N. 2011. Antioxidant and Prooxidant

- Properties of Flavonoids. *Fitoterapia*.82:513-23.
- Ren, W., Qian, Z., Wang, H., Zhu, L., and Zhang, L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Res Rev.* 23(4): 519–534.
- Rosa, G.M., Mei, R., Di Carlo, G., Pacilio, M., dan Di Carlo, R. 2001. Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 Expression by Flavonoids in Macrophage J774A. 1. *Life Sci.* 68: 921–931.
- Russo, M., Spagnuolo, C., Tedesco, I., Bilotto, S., dan Russo, G.L. 2012. The Flavonoid Quercetin in Disease Prevention and Therapy: Facts and Fancies. *Biochem Pharmacol.* 83: 6-15.
- Saaby, L., Rasmussen, H.B., dan Jager, A.K. 2009. MAO-A Inhibitory Activity of Quercetin from *Calluna vulgaris* Hull. *J Ethnopharmacol.*121:178-81.
- Si, H., and Liu, D. 2007. Phytochemical Genistein in the Regulation of Vascular Function: New Insights Phytochemical Genistein in the Regulation of Vascular Function: New Insights. *Curr Med Chem.* 14: 2581–2589.
- Song, J.H., Shim, J.K., dan Choi, H.J. 2011. Quercetin 7-rhamnoside Reduces Porcine Epidemic Diarrhea Virus Replication via Independent Pathway of Viral Induced Reactive Oxygen Species. *Virol J.* 8: 460
- Tiwari, S.C. dan Husain, N. 2017. Biological Activities and Role of Flavonoids in Human Health-A Review. *Indian J.Sci.Res.* 12 (2): 193-196.
- Unnikrishnan, M.K., Veerapur, V., Nayak, Y., Mudgal, P.P., dan Mathew, G. 2014. Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Effects of the Flavonoids. Polyphenols in Human Health and Disease. 1:143-61.
- Walker E, Pacold M, Perisic O, et al. (2000) Structural determinations of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell* 6:909–919.
- Wang, C.Z. 2011. Botanical Flavonoids on Coronary Heart Disease. *Am J Chem Med.*39:661-71.
- Wang, L., Wang, B., Li, H., Lu, H., Qiu, F., Xiong, L., Xu, Y., Wang, G., Liu, X., Wu, H., dan Jing. H. 2012. Quercetin, a Flavonoid with Anti-inflammatory Activity, Suppresses the Development of Abdominal Aortic Aneurysms in Mice. *Eur J Pharmacol.* 690: 133-141.
- Wiseman, H. 2000. The Therapeutic Potential of Phytoestrogens. *Exp Opin Investig Drugs.* 9: 1829–1840.

Wu, D., Kong, Y., Han, C., Chen, J., Hu, L., Jiang, H., dan Shen, X. 2008. D-Alanine:D-alanine Ligase as a New Target for the Flavonoids Quercetin and Apigenin. *Int J Antimicrob Agents*. 32: 421-426.

Ying, H.Z., Liu, Y.H., Yu, B., Wang, Z.Y., Zang, J.N., Yu, C.H. 2013. Dietary Quercetin Ameliorates Nonalcoholic Steatohepatitis Induced by a High-fat Diet in Gerbils. *Food Chem Toxicol*. 52: 53-60.

Zandi, K., Teoh, B.T., Sam, S.S., Wong, P.F., Mustafa, M.R., Abubakar, S. 2011.

Antiviral Activity of Four Types of Bioflavonoid Against Dengue Virus Type-2. *Virology*. 8: 560.

Zhu, Jia, Wang, Y., Zhang, Y., and Xia M., 2012. The Anthocyanin Cyanidin-3-o- β -glucoside, a Flavonoid, Increases Hepatic Glutathione Synthesis and Protects Hepatocytes Against Reactive Oxygen Species during Hyperglycemia: Involvement of a cAMP/PKA-dependent Signaling Pathway. *Free Radical Biology Medicine*. 52(2):314-327.