

STRUKTUR, BIOAKTIVITAS DAN ANTIOKSIDAN FLAVONOID

STRUCTURE, BIOACTIVITY AND ANTIOXIDAN OF FLAVONOID

Bustanul Arifin^{1*} (ba_arifin@yahoo.co.id)

Sanusi Ibrahim¹, (uci_ciliang@yahoo.com)

¹Jurusan Kimia, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Andalas
Kampus Limau Manis Padang 25613

email : ba_arifin@yahoo.co.id

Abstract

Among natural products, flavonoids are very interesting to learn and are one of the promising compounds to treat cancer, antioxidants, pathogenic bacteria, inflammation, cardio-vascular dysfunction, and others. The ability and bioactivity of antioxidants from flavonoids especially studied in this case indicates that this flavonoid methylation may increase the role of flavonoids in the field of drugs. Methylation of flavonoids through its free hydroxyl group or C atom which can increase its metabolic stability and improve membrane transport. The purpose of this review is to explain the basic structure and classification of flavonoids, and the isolation and bioactivity of flavonoids that are particularly characterized in their role as antioxidants. The mechanism of flavonoids as a chemical antioxidant and its stages are also studied.

Keywords: *Flavonoids, bioactivity, antioxidants, methylation and flavonoid isolation*

Abstrak

Di antara produk-produk alami, flavonoid adalah yang sangat menarik untuk dipelajari dan merupakan salah satu senyawa yang menjanjikan untuk mengobati kanker, antioksidan, bakteri patogen, radang, disfungsi kardio-vaskular, dan lain-lain. Kemampuan dan bioaktivitas terutama antioksidan dari flavonoid telah dipelajari, dalam hal ini ditunjukkan bahwa metilasi flavonoid dapat meningkatkan peranan flavonoid dalam bidang obat-obatan. Metilasi dari flavonoid melalui kelompok hidroksil bebasnya atau atom C yang dapat meningkatkan stabilitas metaboliknya dan meningkatkan transportasi membran. Review ini menjelaskan struktur dasar dan klasifikasi flavonoid, dan isolasi dan bioaktivitas dari flavonoid yang khususnya dalam peranannya sebagai antioksidan. Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan secara kimia dan tahapannya juga dipelajari.

Kata kunci : Flavonoid, bioaktivitas, antioksidan, metilasi dan isolasi flavonoid

PENDAHULUAN

Flavonoid adalah metabolit sekunder dari polifenol, ditemukan secara luas pada tanaman serta makanan dan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk anti virus, anti-inflamasi (Qinghu Wang dkk, 2016), kardioprotektif, anti-diabetes, anti kanker, (M.M. Marzouk, 2016) anti penuaan, antioksidan (Vanessa dkk, 2014) dan lain-lain. Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi C6-C3-C6, artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C6 (cincin benzena tersubstitusi) disambungkan oleh rantai alifatik tiga karbon. (Tiang-Yang dkk,

2018). Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan. Flavonoid adalah kelas senyawa yang disajikan secara luas di alam. Hingga saat ini, lebih dari 9000 flavonoid telah dilaporkan, dan jumlah kebutuhan flavonoid bervariasi antara 20 mg dan 500 mg, terutama terdapat dalam suplemen makanan termasuk teh, anggur merah, apel, bawang dan tomat. Flavonoid ditemukan pada tanaman, yang berkontribusi memproduksi pigmen berwarna kuning, merah, oranye, biru, dan warna ungu dari buah, bunga, dan daun. Flavonoid termasuk dalam famili polifenol yang larut dalam air.

Bioaktif flavonoid dianggap sebagai fitokimia terpenting dalam makanan, yang memiliki manfaat biologis bagi manusia secara luas. Cara biotransformasi mikroba untuk menghasilkan flavonoid menjadi perhatian yang besar karena menghasilkan flavonoid baru, yang tidak ada di alam. Reaksi utama selama biotransformasi mikroba adalah hidroksilasi, dehidroksilasi, O-metilasi, O-demethylation, glycosylation, deglycosylation, dehydrogenation, hydrogenation, siklisasi dan reduksi karbonil. *Cunninghamella*, *Penicillium*, dan Strain *Aspergillus* sangat populer untuk biotransformasi flavonoid dan mereka dapat melakukan hampir semua reaksi dengan hasil yang sangat baik. *Aspergillus niger* adalah salah satu mikroorganisme yang paling banyak digunakan dalam flavonoid biotransformation; Sebagai contoh, *A. niger* dapat merubah flavanon ke flanel-4-ol, 2'-hydroxydihydrokalcon, flavon, 3-hydroxy flavon, 6-hydroxy flavanon, dan 4'-hydroxy flavanon. Hydroxylation flavon oleh mikroba biasanya terjadi pada posisi orto gugus hidroksil pada cincin A dan posisi C-4 dari cincin B dan mikroba hidroksilasi umum. (Hui Cao dkk, 2015)

Flavonoid dalam bentuk glikosilasi atau metilasi pada tanaman, struktur-strukturnya lebih stabil, mudah didapatkan serta mudah dalam bioaktivitasnya. Glikosilasi flavonoid telah didapatkan dengan peralatan biologi, glycosyltransferase, di mana enzim mengkatalisis untuk menempelkan molekul gula ke dalam aglycon yang menghasilkan glikosida. (Gantt dkk, 2011 dan Thuan dkk, 2013)

Dengan cara yang sama, metilasi kelompok hidroksil pada flavonoid terjadi adanya methyltransferase yang melekat gugus metil ke aglycone untuk membentuk methoksida. Metilasi dapat terjadi melalui atom oksigen atau karbon untuk membentuk senyawa O-metilasi atau C-metilasi. Data eksperimen mengungkapkan bahwa metilasi flavonoid mengakibatkan perubahan dramatis dalam farmakologi dan biokimia sifat senyawa metilasi dibandingkan dengan induknya dengan demikian, ini adalah salah satu cara yang paling efektif untuk mengubah produk alami menjadi penemuan obat. (Cao dkk, 2013 dan Walle dkk 2007).

Tujuan dari review ini adalah untuk mempelajari struktur, klasifikasi, isolasi dan identifikasi serta sifat bioaktivitas antioksidan dari flavonoid dengan menampilkan beberapa

penelitian dan penemuan terbaru terutama bioaktivitas dari flavonoid. Dalam tinjauan ini, dipelajari juga struktur, bioaktivitas dan juga strategi untuk biosintesis flavonoid metilasi menggunakan teknik metabolik yang sistematis sehingga dapat meningkatkan fungsi flavonoid dalam bidang farmasi.

METODE PENELITIAN

Isolasi flavonoid

Selama bertahun-tahun banyak metode pre-treatment sampel telah dikembangkan untuk menentukan flavonoid dalam berbagai jenis sampel. Ada tiga jenis matriks yang mengandung flavonoid yaitu sampel tanaman, makanan dan cairan seperti cairan biologi dan minuman. Sampel padat biasanya dihomogenisasi yang mungkin didahului dengan pengeringan atau pembekuan dengan nitrogen cair. Langkah selanjutnya adalah isolasi analit. Untuk tujuan ini, ekstraksi pelarut dapat diikuti oleh ekstraksi fase padat (SPE) dan metoda ini masih paling banyak digunakan, terutama karena kemudahan penggunaan dan penerapannya yang luas. (Eva dkk, 2006)

Ekstraksi soklet jarang digunakan untuk mengisolasi flavonoid dari sampel padat. Sampel cair biasanya yang pertama disaring dan / atau disentrifugasi, setelah itu sampelnya langsung disuntikkan ke dalam sistem pemisahan atau, lebih sering analit yang pertama kali diisolasi menggunakan ekstraksi cair-cair (LLE) atau ekstraksi fase padat. Sehubungan dengan ekstraksi pelarut dan soklet, dalam kebanyakan kasus menggunakan metanol berair atau asetonitril sebagai pelarut. Dalam kasus LLE pelarut ekstraksi biasanya adalah etil asetat atau dietil eter yang mengandung sejumlah kecil asam. LLE biasanya diarahkan pada isolasi aglikon, sementara metode lain dapat isolasi aglycones dan konjugasi. Jika aglycones adalah analit target, hidrolisis kimiawi biasanya dilakukan dengan asam hidroklorik atau asam format pada suhu tinggi (80-100°C) atau dengan mereflukan asam dalam adanya etanol tapi bersifat hidrolisis enzimatis dengan β -glucuronidase atau β -glucosidase yang juga digunakan.

Vanessa M dkk, (2014) telah mempelajari hubungan optimasi proses ekstraksi melalui biomonitoring flavonoid menggunakan model simplex-centroid untuk mengevaluasi pengaruh pelarut air, etanol dan acetone dan juga campuran dari pelarut tersebut dimana didapatkan bahwa

ekstraksi flavonoid dari bunga *T. Patula* dengan acetone adalah pelarut ekstraksi yang terbaik.

Proses ekstraksi dapat dilakukan secara maserasi dan perkolasi, biasanya untuk sampel yang kering menggunakan metanol 70% sedangkan sampel segar metanol 95% karena kandungan air dalam bahan segar yang cukup besar. Ekstrak biasanya akan diuapkan untuk menghilangkan metanol. Ekstrak air diekstraksi cair-cair dengan eter atau heksan untuk menarik senyawa yang kepolarannya kecil seperti lemak, terpen, klorofil xantofil dan lain-lain.

Flavonoid merupakan senyawa polar, maka flavonoid akan larut baik dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol, aseton, dimetilformamida dan lain-lain. Karena flavonoid terikat dalam bentuk glikosida maka campuran pelarut tersebut diatas dengan air merupakan pelarut yang baik untuk flavonoid glikosida. Sedangkan dalam bentuk aglikon seperti flavon, flavonol, flavanon lebih mudah larut dalam pelarut kloroform dan eter.

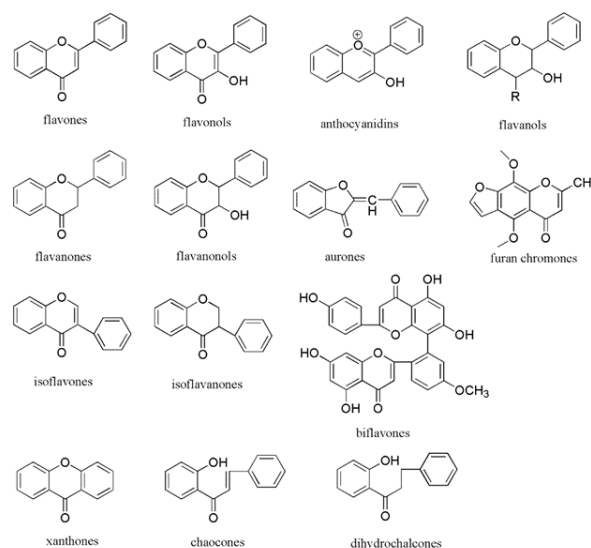
HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur Kimia Dan Klasifikasi Flavonoid

Flavonoid adalah kelompok dengan berat molekul rendah berbasis inti 2-fenil-kromon yang merupakan biosintesis dari turunan asam asetat / fenilalanin dengan menggunakan jalur asam shikimat. Secara tradisional, flavonoid diklasifikasikan dengan tingkat oksidasi, annularitas cincin C, dan sambungan posisi cincin B (Gambar 1). Flavon dan flavonol mengandung jumlah terbesar senyawa, mewakili sebagian kecil flavonoid, yaitu kategori 2-benzo- γ -pyron. Quercetin golongan flavonol misalnya, telah dipelajari paling banyak biasanya. Flavanon dan flavanonol memiliki ikatan jenuh C, dan sering ditemukan dengan flavon dan flavonol pada tanaman. Isoflavon, seperti daidzein, adalah senyawa 3-fenil-kromon. Sebagai prekursor utama biosintesis flavonoid, kalcon adalah isomer pembuka cincin C dari dihydroflavon, bertanggung jawab untuk tampilan warna tanaman. Struktur flavonoid, auronon adalah cincin C beranggota 5 turunan benzofuran. Anthocyanidin adalah kelompok yang penting pigmen chromen untuk karakteristik warna tanaman, ada dalam bentuk ion. Flavanol adalah produk reduksi dari dihydroflavonols, terutama dengan flavan-3-ol yang terdistribusi pada kerajaan tumbuhan, juga dikenal sebagai katekin. Namun, masih ada flavonoid lain tanpa kerangka C6-C3-C6, misalnya, biflavon, kromon, furan

dan xanthon. Glikosida, dengan kategori penghubung yang berbeda, yang mendominasi bentuk flavonoid yang ada. Pilihan sisi glikosilasi dikaitkan dengan struktur aglycones C2 = C3 (Tian Yang dkk, 2018).

Ada beberapa subkelas flavonoid: flavanols, flavanon, flavon, isoflavon, anthocyanidins, dan flavonol. Pembagian dalam subkelas flavonoid didasarkan pada sifat-sifat struktural. Flavanol ditemukan dalam anggur merah dan anggur merah (ex-catechins), flavanon ditemukan pada makanan citrus (ex-narigenin), flavon (ex-apigenin) ditemukan dalam bumbu berdaun hijau, isoflavon ditemukan pada makanan kedelai, dan pada hampir semua makanan flavonol ditemukan. Flavonoid asal katekin terutama ditemukan pada teh hijau dan hitam dan anggur merah, sedangkan antosianin ditemukan pada stroberi dan buah beri lainnya, anggur, anggur dan teh.



Gambar 1. Struktur kimia dan klasifikasi flavonoid ((Tian Yang dkk, 2018))

Flavonol dan Flavon

Flavonol banyak tersebar dalam tumbuhan baik sebagai pigmen antosianin dalam petal maupun dalam daun tumbuhan tingkat tinggi. Flavonol umumnya terdapat dalam bentuk glikosida dalam bentuk umum seperti kaempferol, kuersetin dan mirisetin. Rutin adalah jenis glikosida kuersetin yang paling banyak ditemui. Perbedaan antara flavon dan flavonol adalah pada flavon tidak ditemukannya gugus hidroksil pada atom C-3. Flavon yang sering dijumpai adalah apigenin dan luteolin. Flavonoid ini secara signifikan banyak

ditemukan pada beberapa bagian tanaman seperti buah dan sayuran yang berperan sebagai neurotrophin dalam mamalia, mengurangi angiogenesis, zat antioksidan, resistensi terhadap perubahan morfologi penuaan. Selain itu, dapat mengurangi kemungkinan penyakit neurodegenerative yang disebabkan oleh ROS via meningkatkan tingkat glutathione seluler. Selanjutnya, 7,8-DHF terbukti memiliki sifat vasorelaxing dan antihipertensi yang menunjukkan penggunaannya dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. 7,8-dihidroksiflavin (flavin) dan metilasinnya memiliki efek sitoprotektif melawan stres oksidatif. (Koirala dkk, 2014)

Quercetin adalah salah satu flavonol terbaik. Quercetin ditemukan di banyak buah dan sayuran tapi juga banyak terdapat pada bawang merah, apel merah, anggur merah, teh, cranberry, kangkung, paprika dan brokoli. Studi pada teh

hijau dan hitam menunjukkan kandungannya sekitar 200 mg / cangkir teh.

Quercetin, telah mendapat banyak perhatian dalam hal ini karena quercetin juga mewakili subkelas flavonol yang menunjukkan nutrisi dan sifat farmasinya. Struktur cincin dan konfigurasi aglyconnya dari kelompok hidroksil, menjadikannya salah satu dari flavonoid yang paling ampuh dalam hal kemampuan antioksidan. Quercetin telah menunjukkan kemampuan untuk mencegah oksidasi low-density lipoprotein (LDL) dengan menangkalkan radikal bebas dan ion-ion transisi sehingga quercetin membantu dalam pencegahan penyakit tertentu, seperti kanker, aterosklerosis, dan peradangan kronis, yang umumnya disebabkan oleh adanya ikatan rangkap pada flavon cincin aromatik pusat yang ditandai oleh struktur planar.

Tabel 1. Klasifikasi flavonoid dan sumbernya

Klas Kimia	Kandungan	Sumber Utama
Flavonol	quercetin, rutin, kaempferol, mirisetin, isoquercetin, pachipodol, rhamnazin	Apel, teh, tomat, anggur merah, ceri, bawang, brokoli, buah peel, letus, gandum, asam citrus, mangga
flavanonol	Taxifolin	Jeruk asam, lemon
Isoflavon	Diadzein, formononetin, genistein, glycitein	Soya bean dan legum
Flavin	Apigenin, chrisin, luteolin, tangeritin	Daun peterseli, timi
Flavanon	Naringenin, paretin, homeriodicitol, hesperidin, fisetin, naringin	Jeruk bali, orange

Flavanon

Flavanon adalah senyawa yang tak berwarna yang tak dapat dideteksi pada pemeriksaan kromatografi kecuali bila menggunakan penyemprom kromogen. Flavanon dan Calkon adalah dua jenis flavonoid yang isomerik dan jenis yang satu mudah diubah menjadi jenis yang lain. Flavanon biasanya lebih mudah terbentuk dalam suasana asam sedangkan calkon lebih mudah didapatkan dalam suasana basa.

7-O-methylnaringenin juga dikenal sebagai sakuranetin adalah flavanon kiral yang ada dalam nasi (*Oryza sativa* L.) (Rakwal, 2000), akar jari (*Boesenbergia pandurata*) (Tuchinda dkk, 2002), yerba santa (*Eriodictyon californicum*), lada berduri (*Piper aduncum*) (Orjala dkk, 1994) dan populasi davidiana. Sakuranetin telah ditunjukkan terlibat dalam berbagai peran pertahanan tanaman karena aktifitas anti-bakteri, anti-jamur, dan anti-inflamasi dan sitotoksitas pada sel karsinoma. (Tamogami dkk, 2000)

Seperti naringenin, pinocembrin adalah sejenis flavanon yang banyak tersebar pada tanaman vaskular, dan bioaktivitasnya juga telah dipelajari secara ekstensif seperti mengurangi aritmia jantung dan ukuran infark pada tikus atau anti jamur, anti bakteri, (Nicolas Valette dkk, 2017) anti-inflamasi, meningkatkan aktivitas tirosin B16F10 sel melanoma. Dengan demikian mereka menjadi lebih penting dalam sains dan penggunaan klinis. (Lungkapin dkk, 2015)

Isoflavon

Isoflavonoid adalah subgrup flavonoid yang sangat khas yang terjadi secara signifikan pada kedelai dan tanaman polongan lainnya. Mereka ditemukan memainkan peran penting sebagai prekursor perkembangan phytoalexin selama interaksi mikro tanaman. Beberapa isoflavon seperti daidzein memberikan warna biru muda

dengan sinar UV bila diuapi amonia tapi genistein tampak seperti bercak lembayung pudar yang dengan amonia berubah menjadi coklat pudar.

Metabolisme dari isoflavonoid dimulai dengan karbon tertentu yang melalui jalur fenilpropanoid. Setelah beberapa proses enzimatik, senyawa fenolik, isoflavonoid dihasilkan. Szkudelska dan Nogowski mengkaji efek genistein yang merangsang hormon dan perubahan metabolisme, dimana mereka dapat mempengaruhi berbagai jalur penyakit atau bioaktivitas farmakologis yang tinggi seperti anti kanker, penurunan penyakit kardiovaskular, pencegahan osteoporosis, dan kehilangan berat tubuh dan jaringan lemak (Szkudelska dkk, 2007) Diketahui bahwa konsumsi diet genestein menunjukkan konsentrasi perubahan hormon, seperti insulin, hormon tiroid, hormon adrenokortikotropik, kortisol dan kortikosteron, dan perubahan metabolik lipid. Daidzein menunjukkan efek yang serupa dengan genistein. Selanjutnya, daidzein terhadap bioaktivitas enzim dalam biosintesis protein dan replikasi DNA dalam osteoblas yang mempengaruhi kepadatan tulang. Ini karena sifat biologis dari isoflavonoid yang ditemukan pada berbagai aplikasi dan membuat mereka tak ternilai harganya secara nutraceutical dan juga aplikasi kosmetik dan merupakan penyusun penting dari berbagai suplemen makanan, krim, salep, pelembab lotion dan gel. (Cornwell dkk, 2004)

Struktur Dan Aktifitas Antioksidan Flavonoid
 Sejumlah studi epidemiologi telah menyarankan hubungan negatif antara konsumsi obat flavonoid dan perkembangan berbagai penyakit, flavonoid dengan struktur khas dapat berinteraksi dengan sistem enzim yang terlibat dalam jalur penting,

menunjukkan perilaku polipharmakologis yang efektif. Dengan demikian, tidak mengherankan bila hubungan antara struktur kimia dan aktivitasnya sudah banyak dipelajari. (Shibata C dkk, 2014 dan Gao L dkk, 2015)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa bentuk metilasi mempunyai stabilitas metabolik yang lebih tinggi, bioavailabilitas oral dan aktivitas biologis dari pada bentuk yang tidak termetilasi. Efek modifikasi metilasi pada senyawa flavonoid ini, termasuk peningkatan stabilitas metabolik ternyata meningkatkan sifat dan kemampuannya dalam mengobati penyakit.

Secara bersamaan, untuk flavonoid, keberadaan ikatan rangkap C2=C3 dalam konjugasi dengan C4 gugus karbonil kelompok tertentu, pola hidroksilasi terutama bagian catechol pada cincin B, gugus metoksil, dan lebih sedikit ikatan sakarida memberikan sifat antioksidan yang lebih tinggi. Mekanisme nya mungkin melibatkan planaritas yang berkontribusi pada pergeseran elektron melintasi molekul selanjutnya dan mempengaruhi konstanta disosiasi gugus fenolik hidroksil, sehingga seluruh molekul bisa terikat terhadap molekul target seperti enzim yang sesuai polanya. Ada perbedaan hubungan struktur aktifitas untuk flavonoid terhadap aktivitas antioksidan, yang mungkin berasal dari mekanisme yang berbeda serta berbagai metode pendeteksian/pengukuran dari proses oksidatif. Terlepas dari faktor-faktor tersebut, pengaruh di antara masing-masing bagian fungsional pada sifat-sifat antioksidan molekul tidak bisa diabaikan. Kemampuan terhadap uji kapasitas antioksidan terhadap struktur telah dipelajari seperti pada Tabel 2.(Tian Yang dkk, 2018)

Tabel 2. Kemampuan bioaktivitas beberapa golongan senyawa flavonoid

Gugus	Aktivitas						
	Anti-bakteri	Anti-cancer	Anti-neurophtaologi	Cardio-protektif	Anti-inflamatori	Anti Diabetes	Anti-oksidan
Catechol	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Jumlah-OH	↓	↑	↑	-	↑	↑	↓
O-Me	↓	↑	↑	↑	-	↓	↑
C2=C3	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
3-OH	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑
4-karbonil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
glikosilasi	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↓

↓ = rendah
 ↑ = tinggi

Antioksidan memiliki mekanisme aktivitas yang berbeda seperti penangkap radikal bebas, inaktivasi peroksida dan spesies oksigen reaktif lainnya, khelasi logam, dan pendinginan produk

oksidasi lipid sekunder. Antioksidan diklasifikasikan sebagai antioksidan utama dan antioksidan sekunder, berdasarkan proses mekanismenya. Antioksidan primer

menunjukkan aktivitasnya terutama melibatkan penangkapan radikal bebas pada konsentrasi sangat rendah namun, pada konsentrasi sangat tinggi mereka dapat bertindak sebagai prooksidants. termasuk dalam jenis ini adalah vitamin E (α -tokoferol) dan flavonoid. Antioksidan fenolik sintetis adalah antioksidan utama. Antioksidan sekunder tanpa melibatkan penangkapan radikal bebas, jenis ini meliputi penangkapan oksigen dan agen pereduksi, agen pengkhelet, menyerap sinar ultraviolet dan mendeaktivasi oksigen singlet. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dan melindungi tubuh terhadap *reactive oxygen species* (ROS).

Antioksidan merupakan zat yang dibutuhkan oleh tubuh yang secara umum dapat menghambat oksidasi lemak. Dimana radikal bebas dihasilkan dari produk samping hasil dari proses pembentukan energi dalam tubuh. Antioksidan adalah kelompok bahan kimia yang melindungi sistem biologis

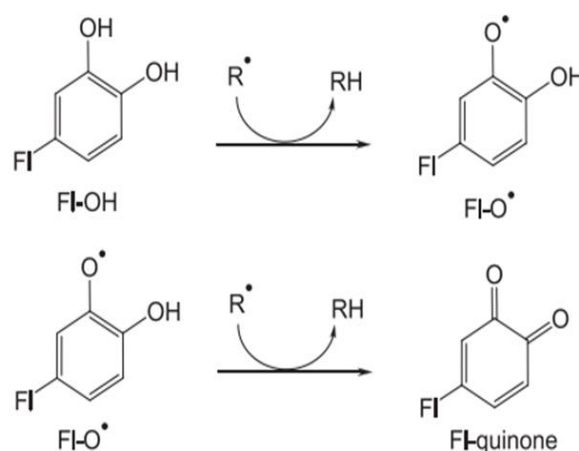
terhadap potensi efek berbahaya dari proses, atau reaksi oksidasi, dengan berbagai cara, flavonoid bisa mencegah luka akibat radikal bebas. Salah satunya adalah menangkap langsung radikal bebas. Flavonoid dioksidasi oleh radikal, menghasilkan radikal yang lebih stabil dan tidak reaktif. Dengan kata lain, flavonoid menstabilkan spesies oksigen reaktif melalui reaksi dengan senyawa reaktif radikal

Flavonoid terpilih bisa langsung menangkap superoksida, sedangkan flavonoid lainnya bisa menangkap turunan radikal oksigen yang sangat reaktif disebut peroxyinitrit. Epicatechin dan rutin juga merupakan penangkap radikal yang kuat. Kemampuan penangkap mungkin karena aktivitas inhibitorynya pada enzim xantin oksidase. Dengan menangkap radikal, flavonoid dapat menghambat oksidasi LDL secara in vitro. Tindakan ini melindungi partikel LDL dan, secara teoritis, flavonoid mungkin memiliki tindakan pencegahan melawan aterosklerosis. (Korkina dkk, 1997)

Flavonoid mampu menangkap radikal bebas secara langsung melalui sumbangan atom hidrogen. Radikal dibuat tidak aktif menurut persamaan reaksi pada Gambar 2, di mana $R \cdot$ adalah radikal bebas dan $FI-O \cdot$ adalah radikal fenoksil. Aktivitas antioksidan invitro flavonoid bergantung pada penataan gugus fungsi pada struktur intinya. Konfigurasi dan jumlah total gugus hidroksil secara substansial mempengaruhi mekanisme aktivitas antioksidan. Konfigurasi hidroksil cincin B adalah yang paling banyak menentukan penangkapan ROS, sedangkan

substitusi cincin A dan C memiliki dampak kecil konstanta laju penangkapan radikal anion superoksida.

Aktivitas antioksidan invitro dapat ditingkatkan melalui polimerisasi monomer flavonoid, misal Proanthocyanidin (juga dikenal sebagai tanin terkondensat), polimer dari katekin, sangat baik dalam antioksidan invitro karena tingginya jumlah gugus hidroksil dalam molekulnya. kapasitas antioksidan proanthocyanidin tergantung pada oligomer rantai panjang dan jenis ROS yang dengannya mereka bereaksi. (Procházková dkk, 2011)



Gambar 2. Penangkapan spesies oksigen reaktif (ROS). ($R \cdot$) adalah flavonoid. Radikal bebas $FI-O \cdot$ bereaksi dengan radikal kedua, menghasilkan quinone yang stabil. (Pietta, 2000)

Kemampuan antioksidan dari berbagai flavonoid lebih kuat dari vitamin C dan E, misal potensial reduksi satu elektron dari epigallocatechin gallat dalam kondisi standar 550 mV, lebih rendah dari glutathion (920 mV) dan sebanding dengan α -tocopherol(480 mV)(Frei B dkk, 2003 dan Jovanovic SV dkk, 1996). Flavonoid dapat mencegah terjadinya luka akibat radikal bebas dengan mekanisme berikut, penangkapan langsung dari spesies oksigen reaktif (ROS), aktivasi dari enzim antioksidan (Nijveld Rj dkk, 2001), aktivitas pengkelatan logam (Ferrali M dkk, 1997), reduksi radikal α -tocopheryl (Hirano R dkk, 2001 dan Heim KE dkk, 2001), penghambatan oksidasi (Heim KE dkk, 2001) dan Cos P dkk, 1998), mitigasi stres oksidatif yang disebabkan oleh oksida nitrat (Van Acker SA dkk, 1995), peningkatan kadar asam urat (Lotito dkk, 2006), peningkatan sifat antioksidan

dengan antioksidan molekul rendah (Yeh Si dkk, 2005)

KESIMPULAN

Flavonoid merupakan salah satu senyawa alami yang banyak ditemukan dalam tumbuhan-tumbuhan dan makanan yang menjanjikan untuk mengobati berbagai penyakit seperti kanker, antioksidan, bakteri patogen, radang, disfungsi kardio-vaskular, dan mempunyai kemampuan antioksidannya dalam mencegah terjadinya luka akibat radikal bebas. Hal ini dikarenakan kemampuan dalam metilasi flavonoid yang dapat meningkatkan peranan flavonoid dalam bidang obat-obatan. Metilasi dari flavonoid melalui kelompok hidroksil bebasnya atau atom C yang dapat meningkatkan stabilitas metaboliknya dan meningkatkan transportasi membran yang terjadi dalam tubuh. Kemampuan bioaktivitas beberapa golongan senyawa flavonoid terutama dalam hal antioksidan, dimana aktivitas antioksidan invitro flavonoid bergantung pada penataan gugus fungsi pada struktur intinya. Konfigurasi dan jumlah total gugus hidroksil secara substansial mempengaruhi mekanisme aktivitas antioksidan.

DAFTAR RUJUKAN

- Cao, H., Jing, X., Wu, D., Shi, Y. (2013). Methylation Of Genistein And Kaempferol Improves Their Affinities For Proteins. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 64, 437–443.
- Cornwell, T., Cohick, W., Raskin, I. (2004). Dietary Phytoestrogens And Health. *Phytochemistry*. 65, 995–1016
- Cos, P., Ying, L., Calomme, M., Hu, J.P., Cimanga, K., Van Poel B. (1998). Structure–Activity Relationship And Classification Of flavonoids As Inhibitors Of Xantine Oxidase And Superoxide Scavengers. *J Nat Prod*, 61, 71–76
- Ferrali, M., Signorini, C., Caciotti, B., Sugherini, L., Ciccoli, L., Giachetti, D. (1997). Protection Against Oxidative Damage Of Erythrocyte Membranes By The flavonoid Quercetin And Its Relation To Iron Chelating Activity. *FEBS Lett*, 416,123–129.
- Frei, B., Higdon, J.V. (2003). Antioxidant Activity Of Tea Polyphenols In Vivo: Evidence From Animal Studies. *J Nutr*, 133, 3275–3284.
- Gao, L., Li, C., Yang, R.Y. (2015). Ameliorative Effects Of Baicalein in MPTP-induced Mouse Model Of Parkinson’s Disease A Microarray Study. *Pharmacol Biochem Behav*,133, 155–163.
- Gantt, R.W., Peltier-Pain, P., Thorson, J.S. (2011). Enzymatic Methods For Glyco (Diversification/Randomization) Of Drugs And Small Molecules. *Natural Product Reports*. 28, 1811–1853.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J. (2012). Flavonoid Antioxidants: Chemistry, Metabolism And Structure–Activity Relationships. *J Nutr Biochem*,13, 572–584.
- Hirano, R., Sasamoto, W., Matsumoto, A., Itakura, H., Igarashi, O., Kondo, K. (2001). Antioxidant Ability of Various Flavonoids Against DPPH Radicals and LDL Oxidation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 47, 357–362.
- Hui Cao, Xiaoqing Chen, Amir, R. J., Jianbo, Xiao. (2015). Microbial biotransformation of bioactive flavonoids. 33,(1), 214–223
- Jovanovic, S.V., Steenken, S., Simic, M.G. (1996). Reduction Potentials Of flavonoid And Model Peroxyl Radicals. Which Ring In flavonoids Is Responsible For Antioxidant Activity? *J Chem Soc Perkins Trans*, 2497–2503.
- Korkina, L.G., Afanas'ev. I.B. (1997). Antioxidant And Chelating Properties Of Flavonoids. *Adv Pharmacol*, 38, 15163.
- Koirala, N., Pandey, R.P., Parajuli, P., Jung, H.J., Sohng, J.K. (2014). Methylation And Subsequent Glycosylation of 7,8-dihydroxyflavone. *Journal of Biotechnology*. 184, 128–37.
- Lotito, S.B., Frei, B. (2016). Consumption Of flavonoid-Rich Foods And Increased Plasma Antioxidant Capacity In Humans:

- Cause, Consequence, Or Epiphenomenon? *Free Radic Biol Med*, 41, 727–746.
- Lungkaphin, A., Pongchaidecha, A., Palee, S., Arjinajarn, P., Pompimon, W., Chattipakorn, N. (2015). Pinocembrin Reduces Cardiac Arrhythmia And Infarct Size In Rats Subjected To Acute Myocardial Ischemia/Reperfusion., *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolis*, 40, 1031–1037.
- Marzouk, M.M. (2016). Flavonoid Constituents And Cytotoxic Activity Of *Erucaria Hispanica* (L.) Druce Growing Wild In Egypt. *Arabian Journal Of Chemistry*, 9, 411–415
- Nicolas, V., Thomas, P., Rodnay, S., Eric, G., Elanie, M.R. (2017). Antifungal Activities Of Wood Extractives. *Fungal Biology Reviews*, 3, 113-123
- Nijveldt, R.J., Van, N. E., Van, Hoorn DEC., Boelens, P.G., Van Norren, K., Van Leeuwen PAM. (2001). Flavonoids: A Review Of Probable Mechanisms Of Action And Potential Applications. *Am J Clin Nutr*, 74, 418–25.
- Orjala, J., Wright, A.D., Behrends, H., Folkers, G., Sticher, O., Rügger, H. (1994). Cytotoxic And Antibacterial Dihydrochalcones From *Piper aduncum*., *Journal of Natural Products*. 57, 18–26.
- Pietta, P.G. (2000). Flavonoids As Antioxidants. *J Nat Prod*, 63, 1035–42
- Procházková, I., Boušová, N., Wilhelmová. (2011). Antioxidant And Prooxidant Properties Of flavonoids, *Fitoterapia*, 82, 513–523
- Qinghu, W., Jinmei, J., Nayintai, D., Narenchaoketu, H., Jingjing, H., Baiyinmuqier, B. (2016). Anti-Inflammatory Effects, Nuclear Magnetic Resonance Identification And High-Performance Liquid Chromatography Isolation Of The Total flavonoids From *Artemisia Frigida*, *Journal Of Food And Drug Analysis*, 24, 385-391
- Rakwal, R., Agrawal, G.K., Yonekura, M., and Kodama, O. (2000). Naringenin 7-*O*-Methyltransferase Involved In The Of The Flavanone Phytoalexin Sakuranetin From Rice (*Oryza sativa* L.), *Plant Science*, 155, 213–21.
- Shibata, C., Ohno, M., Otsuka, M. (2014). The flavonoid Apigenin Inhibits Hepatitis C Virus Replication By Decreasing Mature Microrna122 Levels. *Virology*, 14, 462–463.
- Szkodulska, K., Nogowski, L.V. (2007). Genistein-A Dietary Compound Inducing Hormonal And Metabolic Changes, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 105, 37–45.
- Tamogami, S., Kodama, O. (2000). Coronatine Elicits Phytoalexin Production In Rice Leaves (*Oryza sativa* L.) In The Same Manner As Jasmonic Acid, *Phytochemistry*. 54, 689–94.
- Tuchinda, P., Reutrakul, V., Claeson, P., Pongprayoon, U., Sematong, T., Santisuk. (2012) Anti-Inflammatory Cyclohexenyl Chalcone Derivatives In *Boesenbergia pandurata*., *Phytochemistry*. 59, 169–173.
- Vanessa, M. Munhoza, R. L., José R.P., João, A.C., Zequic, E., Leite, M., Gisely, C., Lopesa, J.P., Melloa. (2014). Extraction Of Flavonoids From *Tagetes Patula*: Process Optimization And Screening For Biological Activity. *Rev Bras Farmacogn*, 24, 576-583
- Van Acker, S.A, Tromp, M.N., Haenen, G.R., Van der Vijgh, W.J., Bast, A. (1995). Flavonoids as Scavengers Of Nitric Oxide Radical. *Biochem Biophys Res Commun*, 214, 755–759.
- Yeh, S.L., Wang, W.Y. Huang, C.H., Hu, M.L. (2005). Pro-oxidative Effect Of β carotene And The Interaction With flavonoids On UVA-induced DNA Strand Breaks In Mouse fibroblast C3H10T1/2 Cells. *J Nutr Biochem*, 16, 729–735.
- Walle, T. (2007). Methylation Of Dietary Flavones Greatly Improves Their Hepatic Metabolic Stability

And Intestinal Absorption, *Molecular Pharmaceutics*. 4, 826–832.

Thuan, N.H., Pandey, R.P., Thuy, T.T., Park, J.W., Sohng, J.K. (2013). Improvement Of Regiospecific

Production Of Myricetin-3-*O*-*A*-*L*-Rhamnoside In Engineered *Escherichia coli*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 171, 1956–1967

Tian-yang., Wang., Qing Li., Kai-shun Bi. (2018). Bioactive flavonoids In Medicinal Plants: Structure, Activity And Biological Fateasian. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 13, 12–23

Zhang, X., Hung, T.M., Phuong, P.T., Ngoc, T.M., Min, B.S., Song, K.S. (2006). Anti-Inflammatory Activity Of Flavonoids From *Populus davidiana*., *Archives of Pharmacal Research*. 29, 1102–1108.
