

Tinjauan Mengenai Manfaat Flavonoid pada Tumbuhan Obat Sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi

Puja A. U. Husna,¹ Carla F. Kairupan,² Poppy M. Lintong³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: ckairupan@unsrat.ac.id

Abstract: Flavonoids in medicinal plants can prevent the formation of free radicals and reduce tissue damage due to inflammation. The aim of this study was to examine the role of flavonoids in medicinal plants as antioxidants and anti-inflammatory. The type of research is a literature review using three databases, namely ClinicalKey, PubMed, and Google Scholar. The results of this study showed a number of medicinal plants possess flavonoids that have been associated with antioxidant and anti-inflammatory activities. Kersen leaves, especially quercetin, can prevent damage to the duodenal mucosa. *Dissotis rotundifolia* plants prevent gastric mucosal damage. Flavonoids, especially from lemon peels, can reduce skin serum MDA levels and increase SOD enzymes due to UVB rays. Kerehau leaves lower MDA levels in the blood. *Cyclocarya paliurus* leaves induce SOD and T-AOC enzymes in the liver. *Juniperus phoenicea* leaves increase SOD, Cat, and GSH enzymes and decrease leukocyte count, platelet count, and CRP levels in the dermal layer. Sungkai leaves decreased exudate volume and the number of segmental neutrophils and stem neutrophils. Flavonoids in kelor leaves, sambang getih plant, and *Juniperus sabina* plant can reduce edema volume. In conclusion, flavonoids in medicinal plants as antioxidant agents can prevent tissue damage, increase endogenous enzyme activities, and reduce serum MDA levels, while as anti-inflammatory agents they can reduce edema volume and inhibit inflammatory mediators.

Keywords: medicinal plants; flavonoids; antioxidants; anti-inflammatory

Abstrak: Kandungan flavonoid pada tumbuhan obat dapat mencegah pembentukan radikal bebas dan mengurangi kerusakan jaringan akibat peradangan. Penelitian ini bertujuan untuk menelaah kandungan flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Jenis penelitian ialah literature review dengan menggunakan tiga database, yaitu ClinicalKey, PubMed, dan Google Scholar. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sejumlah tumbuhan obat mengandung flavonoid yang bermanfaat sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Daun kersen terutama quercetin dapat mencegah kerusakan mukosa duodenum. Tumbuhan *Dissotis rotundifolia* mencegah kerusakan mukosa lambung. Flavonoid terutama isomangiferin dari kulit lemon dapat menurunkan kadar MDA serum kulit dan meningkatkan enzim SOD akibat dari sinar UVB. Daun kerehau menurunkan kadar MDA serum. Daun *Cyclocarya paliurus* meningkatkan enzim SOD dan T-AOC pada hati. Daun *Juniperus phoenicea* meningkatkan enzim SOD, Cat, dan GSH serta menurunkan jumlah leukosit, trombosit, dan level CRP lapisan dermal. Daun sungkai menurunkan volume eksudat dan jumlah neutrofil segmen dan neutrofil batang. Flavonoid pada daun kelor, tumbuhan sambang getih, dan tumbuhan *Juniperus sabina* dapat menurunkan volume edema. Simpulan dari penelitian ini ialah manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan berupa mencegah kerusakan jaringan, meningkatkan aktivitas antioksidan endogen, dan menurunkan kadar MDA serum, sedangkan sebagai antiinflamasi berupa menurunkan volume edema dan menghambat mediator-mediator inflamasi.

Kata kunci: tumbuhan obat; flavonoid; antioksidan; antiinflamasi

PENDAHULUAN

Flavonoid merupakan salah satu senyawa metabolit sekunder yang ditemukan hampir pada seluruh jaringan tumbuhan dengan ciri khas memiliki pigmen merah, biru, dan ungu.¹ Hingga saat ini, terdapat 6000 jenis flavonoid yang ditemukan di dalam rempah-rempah, buah-buahan, sayuran, dan tumbuhan obat.² Flavonoid merupakan komponen penting dari diet manusia. Flavonoid telah dipelajari secara *in vitro* memiliki aktivitas antioksidan terbesar bahkan lebih kuat dari vitamin C dan E karena pada flavonoid terdapat gugus hidroksil yang tersubstitusi pada posisi orto dan para terhadap gugus -OH dan -OR.^{3,4} Aktivitas antioksidan yang terkandung dalam senyawa ini dapat mencegah kerusakan pada komponen seluler yang timbul sebagai akibat dari reaksi kimia yang melibatkan radikal bebas.⁵ Radikal bebas bersifat sangat reaktif karena terdapat elektron yang tidak berpasangan pada atom atau molekulnya. Radikal bebas dalam jumlah yang tidak terkendali dapat terjadi kerusakan jaringan normal, peroksidasi lipid dalam membran sel, disfungsi sel endotel pada pembuluh darah, dan peningkatan produksi prostaglandin serta peningkatan stres oksidatif.⁶

Dalam tahapan lebih lanjut, pembentukan radikal bebas dapat menimbulkan berbagai masalah salah satunya inflamasi. Peningkatan radikal bebas mampu menginduksi respon inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear, kerusakan jaringan, dan fibrosis.⁷

Tumbuhan obat yang mengandung senyawa kimia flavonoid merupakan pilihan terapi alternatif untuk mencegah pembentukan radikal bebas dan mengurangi kerusakan jaringan akibat peradangan. Selain karena telah dibuktikan secara empiris, pengobatan dengan tumbuhan obat juga memiliki keuntungan, yaitu hemat biaya dan mudah ditemukan dan dibudidayakan. Flavonoid hampir dapat ditemukan pada seluruh bagian tumbuhan, yaitu akar, daun, buah, batang, kulit, bunga, dan biji.⁸

Penelitian mengenai flavonoid pada tumbuhan obat telah banyak dilakukan. Kandungan flavonoid pada biji kakao (*Theobroma cacao*) terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang dapat mengurangi kerusakan sel kulit akibat paparan sinar ultraviolet terutama sinar ultraviolet A (UVA) dan ultraviolet B (UVB).¹⁰ Beberapa penelitian

juga melaporkan bahwa zaitun (*Olea europaea*), anggur (*Vitis vinifera*), delima (*Punica granatum*), dan tin (*Ficus carica*) serta jambu biji (*Psidium guajava* Linn.) yang mengandung senyawa flavonoid dapat mengaktifkan jalur sinyal enzim antioksidan.¹¹⁻¹⁵

Kandungan flavonoid dalam tumbuhan obat juga dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif untuk mencegah dan mengurangi inflamasi. Studi menunjukkan bahwa flavonoid terutama senyawa dari gugus flavon dapat mengekspresikan aktivitas antinflamasi melalui modulasi ekspresi gen proinflamasi seperti siklooksigenase-2, sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi, dan beberapa sitokin.¹⁶ Kandungan flavonoid dalam umbi-umbian mampu menurunkan jumlah leukosit terutama tipe eosinofil yang meningkat jumlahnya akibat inflamasi pada kulit punggung mencit yang sebelumnya telah diinduksi karagenan.¹⁷

Berdasarkan uraian yang telah dijabarkan sebelumnya tentang peran flavonoid maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dalam bentuk *literature review* yang mengulas dan membahas informasi ilmiah terkait manfaat flavonoid yang terkandung dalam tumbuhan obat sebagai antioksidan dan antiinflamasi

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *literature review* yang menggunakan tiga *database*, yaitu *ClinicalKey*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Literatur-literatur diperoleh dari hasil penelitian terdahulu yang telah dipublikasikan secara nasional maupun internasional dalam periode tahun 2018-2021 sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan PICOS *framework* (*population* atau *problem*, *intervention*, *comparation*, *outcome*, dan *study design*).

HASIL PENELITIAN

Pencarian dan seleksi literatur berdasarkan diagram *flow* PRISMA 2009 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.¹⁸ Sejumlah artikel yang diperoleh membahas tentang manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan (Lihat Tabel 1) dan antiinflamasi (Lihat Tabel 2).

BAHASAN

Flavonoid Sebagai Antioksidan

Flavonoid merupakan kelompok dari senyawa fenolik yang memiliki sifat antioksidan kuat. Peran flavonoid sebagai antioksidan ialah menangkap radikal bebas yang tidak stabil dengan cara menyumbangkan satu elektronnya.³⁴ Selain itu, pencegahan radikal bebas oleh flavonoid dapat menghambat atau menstabilkan ROS dengan menghilangkan spesies pengoksidasi senyawa *xenobiotik*. Dalam proses penghambatan pembentukan ROS, flavonoid mengaktifkan jalur sinyal enzim endogen seperti SOD, Cat, dan GPx sehingga *hydrogen peroxide* (H₂O₂) dan *hydroxyl radical* (·OH) tidak terbentuk.³⁰

Daun kersen mengandung flavonoid. Senyawa ini dapat membantu mencegah kerusakan jaringan duodenum karena mengandung *quercetin* sebesar 1,5 mg.¹⁹ *Quercetin* adalah flavonoid utama yang termasuk dalam kelas flavonol. *Quercetin* memiliki kemampuan protektif terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh berbagai toksisitas obat.³¹ Selain itu, menurut Adinortey dkk,²⁰ kandungan kaya flavonoid pada tumbuhan *Dissotis rotundifolia* juga dapat memperbaiki lapisan mukosa lambung. Peran flavonoid dalam mencegah terjadinya kerusakan mukosa lambung dengan meningkatkan aktivitas enzim endogen seperti SOD.²⁰ Enzim ini merupakan salah satu *free radical scavenging* yang berfungsi sebagai pertahanan tubuh akibat peningkatan stres oksidatif. Selanjutnya, SOD mengubah superoksida reaktif radikal menjadi H₂O₂ yang jika tidak diurai oleh Cat dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan menghasilkan hidroksil radikal. Produk akhir dari peroksidasi lipid, yaitu MDA yang dijadikan sebagai biomarker peningkatan stres oksidatif. Semakin tinggi kadar MDA serum di dalam tubuh maka peningkatan stres oksidatif juga semakin tinggi.³⁶ Studi lain juga melaporkan bahwa pemberian ekstrak daun kerehau dosis 75 mg/KgBB, 150 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB dapat menurunkan kadar MDA serum pada hewan coba diabetes yang diinduksi oleh aloksan.²¹ Daun kerehau memiliki aktivitas antioksidan karena kandungan senyawa bioaktifnya, yaitu flavonoid yang dapat menurunkan stres oksidatif.²⁹

Manfaat flavonoid sebagai antioksidan semakin diperkuat dengan adanya penelitian tentang efek flavonoid dari kulit

lemon yang mampu melindungi kerusakan kulit akibat paparan sinar UVB dengan meningkatkan Nrf2/HO-1 dan enzim antioksidan, seperti SOD dan Cat serta memengaruhi penurunan kadar MDA serum dan 8-iso-PGF2a.²² Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa kadar 8-Iso-PGF2a memiliki polaritas yang kuat. Jumlah 8-iso-PGF2a yang diesterifikasi pada membran sel akan meningkat setelah kerusakan oksidatif sehingga dapat merusak sel membran, merusak struktur dan fungsi sel, dan menyebabkan kematian sel. Dalam penelitian tersebut, kadar MDA dan 8-iso-PGF2a dalam kelompok model secara signifikan lebih tinggi dari kelompok normal, sedangkan kadar MDA dan 8-iso-PGF2a pada kelompok yang diobati dengan ekstrak kulit lemon secara signifikan lebih rendah dari kelompok model.²² Selanjutnya, *Nuclear factor-erythroid-2 related factor* (NRF2) merupakan faktor transkripsi pertahanan sel terhadap stres oksidatif. Peran Nrf2 dapat menginduksi fase II pada ekspresi gen enzim. *Heme Oxygenase* (HO-) dalam enzim fase II memiliki efek perlindungan pada sel melalui proses katalis heme yang dapat menghasilkan biliverdin, karbon monoksida, dan besi.³²

Tambahan pula, kandungan kaya flavonoid dari ekstrak daun *Cylocarya paliurus* juga dapat memperbaiki kerusakan hati akut yang diinduksi senyawa CCL₄.²³ Senyawa ini merupakan salah satu senyawa *xenobiotik* yang sering digunakan pada penelitian hewan coba yang mengalami cedera hati. Telah ditetapkan bahwa CCL₄ dimetabolisme oleh pembentukan intermediet reaktif radikal triklorometil (CCl₃·) melalui peran enzim sitokrom P450 dalam retikulum endoplasma di hati. Pembentukan CCl₃· dapat bereaksi dengan oksigen dan selanjutnya mengalami biotransformasi yang memiliki sifat sangat reaktif dan memiliki turunan radikal *peroxytrichloromethyl* (CCl₃OO·) sehingga mudah terjadi peroksidasi lipid.³³ Flavonoid merupakan rangkaian dari senyawa dengan cincin aromatik yang dihubungkan melalui tiga atom jembatan karbon yang dapat dibedakan dengan reaksi berwarna tergantung pada gugus hidroksil fenolik dan cincin piron struktur.³⁶ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa flavonoid sebagai antioksidan dapat menekan efek hepatotoksitas yang diinduksi karbon tetraklorida dengan mencegah

pembentukan rantai reaksi radikal pada hati.²³

Flavonoid Sebagai Antiinflamasi

Pada tahapan lebih lanjut, tumbuhan obat yang mengandung senyawa flavonoid dapat mengurangi kerusakan jaringan akibat inflamasi. Inflamasi merupakan respon protektif fisiologis tubuh terhadap cedera jaringan tubuh atau invasi bakteri dan senyawa *xenobiotik*.³⁴ Edema kaki pada hewan coba yang disebabkan oleh karagenan sering menjadi model yang digunakan untuk menilai efek antiinflamasi dari senyawa baru. Karagenan sengaja dimasukkan ke dalam tubuh hewan coba untuk merespon proses inflamasi. Proses induksi karagenan dalam proses inflamasi terdiri dari dua tahapan yang berbeda, yaitu tahap awal yang melibatkan pelepasan histamin, serotonin, dan bradikinin pada pembuluh darah dan tahap selanjutnya merespon produksi prostaglandin dalam jaringan secara berlebihan.³⁵

Produksi prostaglandin yang berlebihan dapat menyebabkan penurunan permeabilitas vaskuler sehingga protein-protein plasma akan bergerak menuju jaringan yang luka dan menyebabkan edema.³⁵ Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kandungan flavonoid pada daun sungkai (*Peronema canescens Jack*) ikut berperan dalam menurunkan volume edema, neutrofil segmen, dan neutrofil batang pada punggung mencit yang diinduksi karagenan.²⁵ Penelitian lain juga melaporkan bahwa kandungan flavonoid pada tumbuhan *Juniperus phoenicea* sebesar 11,33 mgEQ/g dapat mencegah peradangan dengan menurunkan jumlah sel darah putih, jumlah trombosit darah, dan level CRP (*C Reactive Protein*) serta pembentukan fibrinogen yang lebih baik akibat diinduksi karagenan dibandingkan penggunaan obat deksametason.²⁴ Selain itu, aktivitas antiinflamasi dari daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan dosis 35 mg/kgBB juga dapat meningkatkan persentase daya antiinflamasi (%DAI) dan menurunkan volume edema kaki mencit.²⁶

Manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antiinflamasi juga ditemukan pada pemanfaatan tumbuhan *Juniperus sabina* yang berasal dari China.²⁷ Kandungan flavonoid seperti *rutin*, *isoquercitrin*, dan *quercitrin* dari tumbuhan tersebut mampu

menurunkan edema pada tikus percobaan dan meningkatkan permeabilitas vaskular karena menghambat aktivitas COX-2 atau 5-LOX secara *in vitro*.^{27,34} Penghambatan COX-2 dan 5-LOX terjadi melalui metabolisme asam arakidonat. Jika kedua jalur enzim tersebut dihambat maka produksi mediator-mediator inflamasi seperti prostaglandin dan leukotrin berkurang.³⁴ Selain itu, kandungan flavonoid pada ekstrak aseton *Hemigraphis colarata* efektif menurunkan edema kaki mencit yang diinduksi karagenan. Pemberian dosis 250 mg/KgBB dan 500 mg/Kg dapat menghambat mediator inflamasi dengan masing-masing nilai persentase penghambatan, yaitu 43% dan 48%.²⁸

Peran flavonoid dalam mereduksi inflamasi berdasarkan literatur yang telah ditelaah dapat diketahui dengan menggunakan pengukuran volume edema dan persentase daya antiinflamasi (%DAI) serta penilaian gambaran histopatologik. Uji aktivitas inflamasi dapat diukur dari besarnya volume edema dan ketebalan edema. Data yang diperoleh dari uji efek antiinflamasi adalah data volume bagian tubuh hewan coba yang diberi perlakuan. Volume edema dapat dihitung dengan rumus $VU = V_{tn} - V_n$ (VU = Volume edema (ml); V_{tn} = Volume edema bagian tubuh tikus yang diberi perlakuan pada waktu ke- n (ml), dan V_n = Volume bagian tubuh tikus yang tidak diberi perlakuan (ml)). Persentase daya antiinflamasi (penghambatan volume edema) dihitung berdasarkan rata-rata penurunan volume edema, yaitu waktu untuk kelompok kontrol negatif terhadap waktu untuk kelompok perlakuan pada tiap hewan coba.^{26,35}

SIMPULAN

Manfaat flavonoid pada tumbuhan obat sebagai antioksidan berupa mencegah kerusakan jaringan, meningkatkan aktivitas antioksidan endogen, dan mengurangi kadar MDA serum. Sedangkan sebagai antiinflamasi berupa menurunkan volume edema dan menghambat mediator-mediator inflamasi.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Tabel 1. Kandungan Flavonoid pada Tumbuhan Obat dan Manfaatnya Sebagai Antioksidan

No	Peneliti, Tahun, Lokasi	Judul Penelitian	Populasi Penelitian	Tumbuhan Obat	Uji Kandungan Flavonoid	Antioksidan
1.	Setiawan MI dkk, 2020, Indonesia ¹⁹	Ekstrak daun kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>) mencegah kerusakan mukosa duodenum tikus wistar yang dipapar etanol 40%	Tikus wistar jantanyang diinduksi etanol 40%	Daun kersen (<i>Muntingia calabura L.</i>)	(+)	Pemberian ekstrak daun kersen dengan dosis 500 mg/KgBB dan 750 mg/KgBB menunjukkan kondisi mukosa duodenum tampak normal. Kandungan senyawa flavonoid terutama <i>quercetin</i> dari daun kersen mendominasi, yaitu sebesar 1,5 mg
2.	Adinortey MB dkk, 2021, Ghana ²⁰	Flavonoid-rich extract of <i>Dioscorea rotundifolia</i> whole plant protects against ethanol-induced gastric mucosal damage	Tikus galur Sprague Dawley yang diinduksi etanol	<i>Dioscorea rotundifolia</i>	(+)	Menurunkan kadar MDA serum dan meningkatkan enzim Cat, SOD, dan GSH pada kelompok tikus yang diberikan EDR. Hasil gambaran mikroskopik menunjukkan kondisi mukosa lambung masih tampak normal pada kelompok hewan coba yang diberi dosis EDR sebesar 300 mg/KgBB dan 500 mg/KgBB.
3.	Susilawati E dkk, 2019, Indonesia ²¹	Pengaruh ekstrak etanol daun kerehau (<i>Callicarpa longifolia Lamk</i>) pada kadar melon dialdehid yang diinduksi aloksan	Mencit Swiss Webster yang diinduksi Aloksan	Daun kerehau (<i>Callicarpa longifolia Lamk</i>)	(-)	Menurunkan kadar gula darah dan MDA serum pada mencit diabetes yang diinduksi aloksan selama 14 hari dengan pemberian ekstrak etanol daun kerehau dengan dosis sebesar 150 mg/KgBB. Kandungan flavonoid pada ekstrak etanol daun kerehau ditandai dengan terbentuknya pigmen jingga.
4.	Wang J dkk, 2020, China ²²	Effect of lemon peel flavonoids on UVB-induced skin damage in mice	Tikus Kunming jantanyang diinduksi 4 lampu sinar ultraviolet B	Kulit lemon	(+)	Melalui gambaran histopatologik dengan menggunakan pewarnaan H&E (<i>hematoxylin-eosin</i>) menunjukkan struktur jaringan kulit yang jelas, lapisan epidermis utuh, lapisan dermis tipis, dan serat yang menutupinya terdistribusi dengan rapi. Pemberian sediaan topikal konsentrasi 5% dari ekstrak kulit lemon lebih efektif melindungi kulit dari kerusakan akibat stres oksidatif dengan meningkatkan Nrf2/HO-1 dan enzim antioksidan, seperti SOD dan Cat dan memengaruhi penurunan kadar MDA dan 8-iso-PGF ₂ α pada serum dibandingkan sediaan topikal konsentrasi 2,5%.
5.	Xie J dkk, 2018, China ²³	Protective effect of flavonoids from <i>Cydacarya paliurus</i> leaves against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice	Tikus Kunming yang diinduksi Carbon Tetrachloride (CCl ₄)	Daun <i>Cydacarya paliurus</i>	(+)	Menghambat peroksidase lipid dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan SOD dan kadar T-AOC pada tikus yang mengalami kerusakan hati dan diinduksi dengan CCl ₄ selama 16 hari dengan pemberian total flavonoid dari daun <i>Cydacarya paliurus</i> sebesar 500 mg/KgBB dan 1000 mg/KgBB.
6.	Bouassida KZ dkk, 2018, Tunisia ²⁴	Effects of <i>Juniperus phoenicea</i> hydroalcoholic extract on inflammatory mediators and oxidative stress markers in carrageenan-induced paw oedema in mice	Tikus yang diinduksi karagenan	Daun <i>Juniperus phoenicea</i>	(+)	Kandungan flavonoid, yaitu sebesar 11,33 mg QE/g efektif meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dalam sel (aktivitas SOD sebesar 84,24%, aktivitas CAT sebesar 91,17%, dan aktivitas GPx sebesar 79,28%) dan menurunkan level kadar MDA pada lapisan demal kaki tikus yang diinduksi karagenan. Pemberian EtOH-H ₂ O-E sebesar 100 mg/KgBB merupakan dosis efektif untuk mereduksi stres oksidatif.

Keterangan: (+) Ada Uji Kandungan Flavonoid

(-) Tidak ada Uji Kandungan Flavonoid

Tabel 2. Kandungan Flavonoid pada Tumbuhan Obat dan Manfaatnya Sebagai Antiinflamasi

No	Peneliti, Tahun, Lokasi	Judul Penelitian	Populasi Penelitian	Tumbuhan Obat	Uji Kandungan Flavonoid	Antiinflamasi
1.	Bouassida KZ dkk, 2018, Tunisia. ²⁴	<i>Effects of Juniperus phoenicea hydroalcoholic extract on inflammatory mediators and oxidative stress markers in carrageenan-induced paw oedema in mice</i>	Tikus yang diinduksi karagenan	Tumbuhan <i>Juniperus phoenicea</i>	(+)	Total flavonoid dari EtOH-H ₂ O/E yaitu sebesar 11,33 mgQE/g dapat mengurangi peradangan yang ditandai dengan penurunan jumlah sel darah putih, jumlah trombosit darah, dan level CRP (<i>C Reactive Protein</i>) dan pembentukan fibrinogen lebih baik setelah 5 jam diinduksi karagenan. Pemberian dosis 100 mg/kgBB dari EtOH-H ₂ O/E merupakan dosis efektif mengurangi peradangan.
2.	Latief M dkk, 2021, Indonesia. ²⁵	Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun sungkai (<i>Peronema canescens</i> jack) pada mencit terinduksi karagenan	Mencit putih jantan (<i>Mus musculus</i>) yang diinduksi karagenan 2%	Daun sungkai (<i>Peronema canescens Jack</i>)	(+)	Pemberian ekstrak daun sungkai secara topikal dengan konsentrasi 5%, 10%, dan 15% dapat menurunkan volume eksudat dan jumlah neutrofil segmen dan neutrofil batang pada punggung mencit yang diinduksi karagenan.
3.	Wulan AA dkk, 2021, Indonesia. ²⁶	potensi ekstrak etanol daun kelor sebagai antiinflamasi dan penetapan kadar flavonoid total	Mencit jantan galur Swiss yang diinduksi karagenan 1%	Daun kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	(+)	Meningkatkan persentase daya antiinflamasi (%DAI) sebesar 13,15% dan menurunkan volume edema kaki mencit dengan pemberian ekstrak etanol daun kelor sebesar 35 mg/KgBB.
4.	Zhao J dkk, 2018, China. ²⁷	<i>Evaluation on analgesic and anti-inflammatory activities of total flavonoids from Juniperus sabina</i>	Tikus galur <i>Sprague Dawley</i> yang diinduksi xylene, karagenan, albumin, telur, dan histamin	Tumbuhan <i>Juniperus sabina</i>	(+)	Pemberian dosis 125 mg/KgBB, 250 mg/KgBB, dan 500 mg/KgBB efektif mengurangi edema pada jaringan subplantar kaki kanan bagian belakang dan meningkatkan permeabilitas vaskular karena menghambat aktivitas COX-2 atau 5-LOX.
5.	Adangampurath dkk, 2018, India. ²⁸	<i>Anti-inflammatory potential of flavonoids from Hemigraphis Colorata</i>	Mencit <i>balb-c</i> yang diinduksi karagenan	Tumbuhan sambang getih (<i>Hemigraphis scolorata</i>)	(+)	Pemberian dosis 250 mg/KgBB dan 500 mg/Kg dapat menghambat mediator inflamasi dengan masing-masing nilai persentase penghambatan, yaitu 43% dan 48%.

Keterangan: (+) Ada Uji Kandungan Flavonoid

(-) Tidak ada Uji Kandungan Flavonoid

DAFTAR PUSTAKA

1. Strygina KV, Khlestkina EK. *Structural and functional divergence of the mpc1 genes in wheat and barley. BMC Evolutionary Biology.* 2019; 19(1):90.
2. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. *Flavonoids: an overview. J Nutr Sci.* 2016;5:1-2.
3. Musdja MY, Rahman HA, Hasan. *Antioxidant activity of catechins isolate of uncaria gambier roxb in male rats. Int J Heal Life-Sciences.* 2018; 4(2):34-43.
4. Bhutto AA, Kalay S, Sherazi STH, Culha M. *Quantitative structure-activity relationship between antioxidant capacity of phenolic compounds and the plasmonic properties of silver Nanoparticles. Talanta.* 2018;189:174-81.

5. Bratovcic A. *Antioxidant enzymes and their role in preventing cell damage. Acta Sci Nutr Heal.* 2020;4(3):1–7.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & cotran pathologic basis of disease. 10th ed.* Philadelphia: Elsevier. 2020.
7. Tania POA. *Free radical, oxidative stress, and its roles on inflammatory response.* Berkala Kedokteran. 2018;14(2):187.
8. Trugo LC, von Baer E, von Baer D. *Lupin breeding. Reference Module in Food Science. 2nd ed.* Elsevier Ltd. 2016;(2):7.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Formularium Obat Herbal Asli Indonesia. Kemenkes RI. Published online. 2016
10. Wilda ASK. *The effect of chocolate (Theobroma cacao L.) on skin health. J Med Hutama* 2020; 01(03):109–14.
11. Dias MC, Pinto DCGA, Freitas H, Santos C, Silva AMS. *The antioxidant system in Olea europaea to enhanced uv-b radiation also depends on favonoids and secoiridoids. Phytochemistry.* 2020:170
12. Javadi Khederi S, Khanjani M, Gholami M, Panzarino O, Lillo OD, Enrico. *Influence of the erineum strain of colomerus vitis (Acari eriophyidae) on grape (Vitis vinifera) defense mechanisms. Exp Appl Acarol.* 2018;75(1).
13. Sudheesh S, Vijayalakshmi NR. *Flavonoids from punica granatum-potential antiperoxidative agents. Fitoterapia.* 2005;76(2):181–6.
14. Solomon A, Golubowicz S, Yablowicz Z, Grossman S, Bergman M, Gottlieb HE, et al. *Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (Ficus carica L.). J Agric Food Chem.* 2006;54(20):7717–23.
15. Lin CY, Yin MC. *Renal protective effects of extracts from guava fruit (Psidium guajava L.) in diabetic mice. Plant Foods Hum Nutr.* 2012;67(3):303–8.
16. Durga M, Nathiya S, Devasena T. *Immunomodulatory and antioxidant actions of dietary flavonoids. Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(2):51-53.
17. Deka R, Noor C, Sudarsono, Agung EN, Anwar K. *Aktivitas antiinflamasi etanol umbi tawas ut (Ampelocissus rubiginosa Lauterb.) pada mencit secara topikal. J ilm Ibnu Sina.* 2019;11(1):1–14.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, *The prisma group (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses): the prisma statement. PLoS Med.* 2009;6(7).
19. Setiawan MI, Kartikadewi A, Yazid N. *Ekstrak daun kersen (Muntingia calabura L.) mencegah kerusakan mukosa duodenum tikus wistar yang dipapar etanol 40%. Herb-Medicine J.* 2020; 3(2):27.
20. Adinortey MB, Ansah C, Aboagye B, Sarfo JK, Martey O, Nyarko AK. *Flavonoid-rich extract of Dissotis rotundifolia whole plant protects against ethanol-induced gastric mucosal damage. Biochem Res Int.* 2020;2018;2-8
21. Susilawati E, Idar I, Putra M, Aritonang U. *Pengaruh ekstrak etanol daun kerehau (Callicarpa longifolia Lamk.) pada kadar melondialdehid hewan yang diinduksi aloksan.* 2019;15:81–8.
22. Wang J, Bian Y, Cheng Y, Sun R, Li G. *Effect of lemon peel flavonoids on uvb-induced skin damage in mice. RSC Adv.* 2020;10(52):31470–8.
23. Xie J, Wang W, Dong C, Huang L, Wang H, Li C, et al. *Protective effect of flavonoids from Cyclocarya paliurus leaves against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. Food chem toxicol.* 2018;119:392–9.
24. Bouassida KZ, Makni S, Tounsi A, Jlaiel L, Trigui M, Tounsi S. *Effects of Juniperus phoenicea hydroalcoholic extract on inflammatory mediators and oxidative stress markers in carrageenan-induced paw oedema in mice. Biomed Res Int.* 2018;2018;2-9
25. Latief M, Anggun, Fisesa AT, Sari PM, M, Tarigan IL. *Aktivitas antiinflamasi ekstrak etanol daun sungkai (Peronema canescens Jack) pada mencit terinduksi karagenan.* 2021;7(2): 2579–4558.
26. Wulan AA, Widagdi DI, Aulia C. *Potensi ekstrak etanol daun kelor sebagai antiinflamasi, penetapan kadar flavanoid total. Media Farm Indones.* 2021;16(2):1693–7.

27. Zhao J, Maitituersun A, Li C, Li Q, Xu F, Liu T. *Evaluation on analgesic and anti-inflammatory activities of total flavonoids from Juniperus sabina. Evidence-based Complement Altern Med.* 2018;2018:2-7
28. Adangampurath S & Sudhakaran S. *Anti inflammatory potential of flavonoids from Hemigraphis colorata. International Journal of Life Sciences.* 2018;6(2):571-572
29. Supomo, Supriningrum R, Risaldi J. Karakterisasi dan skrining fitokimia daun kerehau (*Callicarpa longifolia* Lamk.). *J Kim Mulawarman.* 2016; 13(2):89-96.
30. Treml J, Smejkal K. *Flavonoids as potent scavengers of hydroxyl radicals. Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2016;15(4):720-2.
31. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. *Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. Molecules.* 2019;24(6):2.
32. Vomhof-Dekrey EE, Picklo MJ. *The Nrf2 antioxidant response element pathway: A target for regulating energy metabolism. J Nutr Biochem.* 2012; 23(10):1201-6.
33. Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S. *The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. Toxicology* 2008;245(3):194-205.
34. Hollie S. *Flavonoids, inflammation and cancer. USA: World Scientific Publishing Co.Pte.Ltd;* 2015.
35. Annamalai P, Thangam EB, Annamalai P, Thangam EB. *Local and systemic profiles of inflammatory cytokines in carrageenan-induced paw inflammation in rats local and systemic profiles of inflammatory cytokines in carrageenan-induced paw inflammation in rats. immunol invest.* 2016;00(00):6-8.
36. Vuolo MM, Lima VS, Junior MRM. *Phenolic compounds: structure, classification, and antioxidant power. bioactive compounds: health benefits and potential applications. Elsevier Inc.* 2018;33-50