

## Potensi Senyawa Flavonoid sebagai Pengobatan Luka

Safira Qamarani, Ratih Aryani\*

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia*

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received : 11/12/2023

Revised : 14/12/2023

Published : 23/12/2023



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 3

No. : 2

Halaman : 69-74

Terbitan : **Desember 2023**

### ABSTRAK

Luka ialah keadaan dimana jaringan biologis mengalami kerusakan sehingga dapat menimbulkan efek berupa pendarahan, kerusakan seluler maupun anatomis pada fungsi jaringan serta dapat menimbulkan kontaminasi bakteri. Luka pada tubuh dapat diatasi dengan obat sintesis atau bahan alam. Bahan alam yang bisa digunakan yaitu bahan dengan kandungan senyawa flavonoid yang merupakan salah satu metabolit tumbuhan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi flavonoid sebagai pengobatan luka. Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan metode *Systematic Literature Review*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dapat digunakan sebagai obat luka karena adanya aktivitas antioksidan, antibakteri dan imunostimulator. Flavonoid berperan langsung dalam jalur pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin, TFG- $\beta$ , JNK, Nrf2/ARE dan Nf-Kb yang mempengaruhi penyembuhan luka.

**Kata Kunci:** Luka; Flavonoid; Obat luka.

### ABSTRACT

Wound is a condition where biological tissue is damaged so that it can cause effects in the form of bleeding, cellular and anatomical damage to tissue function and can cause bacterial contamination. Somebody can treat wounds on the body with synthetic drugs and natural ingredients. Natural materials that can be used contain flavonoid compounds, one of plant's secondary metabolites. This study aimed was to determine the potential of flavonoid compounds as a wound treatment. This research was conducted using the Systematic Literature Review method. The results showed that flavonoid compounds can be used as wound medicine due to their antioxidant, antibacterial and immunostimulatory activities. Flavonoids has a direct role in the Wnt/ $\beta$ -catenin, TFG- $\beta$ , JNK, Nrf2/ARE and Nf- kB signaling pathways that affect wound healing.

**Keywords:** Wound; Flavonoids; Wound healing

## A. Pendahuluan

Luka ialah keadaan dimana pada jaringan biologis mengalami kerusakan sehingga menyebabkan rusaknya kontinuitas jaringan epitel, subkutis, lemak dan bahkan sampai pada jaringan otot, tulang, pembuluh darah serta syaraf [1]. Efek yang timbul pada bagian yang terluka dapat berupa pendarahan, kerusakan seluler maupun anatomis pada fungsi jaringan serta dapat menimbulkan kontaminasi bakteri [2], [3].

Ketika tubuh terluka, tubuh secara fisiologis akan mengatasi kerusakan dengan sendirinya melalui tiga fase yaitu fase inflamasi, proliferasi dan remodeling. Selain mengandalkan respon fisiologis tubuh, dapat dilakukan perawatan luka untuk membantu proses penyembuhannya baik secara non farmakologi seperti membersihkan dan membalut luka maupun secara farmakologi dengan menggunakan antiseptik dan antibiotik yang umumnya merupakan obat sintesis. Selain obat sintesis, dapat digunakan suatu bahan alam untuk penyembuhan luka yang mana saat ini telah banyak diteliti seperti pada ekstrak kulit manggis dan daun sasaladahan. Tanaman tersebut dapat digunakan sebagai obat luka karena memiliki berbagai metabolit sekunder yang salah satunya adalah senyawa flavonoid [4].

Flavonoid merupakan suatu metabolit sekunder tumbuhan yang tergolong dalam kelompok polifenol. Flavonoid dibedakan berdasarkan struktur kimia serta biosintesisnya sehingga terbagi menjadi flavon, flavanon, flavonol, flavanol, isoflavone, kalkon dan antosianin. Senyawa flavonoid juga memiliki berbagai macam aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, antioksidan, antibakteri dan antidiabetes [5]. Dalam penyembuhan luka senyawa flavonoid berperan dalam meningkatkan kecepatan kontraksi luka, meningkatkan deposisi kolagen, membentuk jaringan granulasi serta mempercepat epitelisasi [6], [7], [8].

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut: "Bagaimana potensi senyawa flavonoid sebagai pengobatan luka?". Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengumpulkan serta menganalisa hasil penelitian tentang potensi senyawa flavonoid sebagai pengobatan luka.

## B. Metode Penelitian

Metode pada penelitian ini ialah *Systematic Literature Review* (SLR). Data yang dipilih sebagai acuan diperoleh dari basis data artikel berupa Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect dan ResearchGate.

Kriteria inklusi yang diterapkan adalah sebagai berikut:

1. Hasil penelitian dalam artikel nasional dan internasional memuat data mengenai aktivitas senyawa flavonoid dalam mengobati luka.
2. Artikel yang dipublikasikan pada rentang waktu 2013-2023.
3. Artikel dalam bentuk *full text*.

Kriteria eksklusi yang diterapkan adalah sebagai berikut:

1. Artikel hanya berisikan abstrak.
2. Artikel tidak memuat mekanisme penutupan luka yang terjadi, jenis luka, spesies hewan uji dan dosis pemberian flavonoid.

Penyusunan studi literatur ini dilakukan secara bertahap dimulai dari penelusuran, penyesuaian artikel dengan kriteria inklusi dan eksklusi, *review* artikel, penyusunan, pembahasan dan kesimpulan.

## C. Hasil dan Pembahasan

### Mekanisme penyembuhan luka

Penyembuhan luka pada tubuh dilakukan melalui tiga fase utama. Fase pertama adalah fase inflamasi yang diawali oleh respon hemostasis guna menghentikan pendarahan. Setelah itu terjadi penghilangan jaringan mati dan penghambatan kolonisasi maupun infeksi dari mikroba patogen oleh neutrofil, limfosit dan makrofag. Makrofag juga berfungsi sebagai agen fagositosis serta sekresi sitokin anti inflamasi dan faktor pertumbuhan sebagai stimulus proliferasi fibroblast, sintesis kolagen dan pembentukan pembuluh darah.

Fase kedua yaitu proliferasi dimana dalam fase ini terjadi pembentukan pembuluh darah, pembentukan matriks ekstraseluler oleh fibroblas yang distimulus oleh berbagai faktor pertumbuhan dan pembentukan membran basalis oleh kerkinosit dan kolagen. Fase terakhir adalah remodeling yang merupakan proses sintesis dan degradasi kolagen yang menghasilkan jaringan parut pada area luka [1].

### **Potensi senyawa flavonoid sebagai pengobatan luka**

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka diketahui bahwa senyawa flavonoid secara umum dapat digunakan sebagai obat luka karena adanya aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antibakteri dan imunostimulator [9].

#### **1. Flavonoid sebagai antioksidan**

Pada area luka biasanya terjadi penurunan *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione* (GSH) yang merupakan enzim antioksidan alami dalam tubuh [10]. Penurunan SOD dan GSH pada area luka akan memicu stress oksidatif dimana stress oksidatif mengakibatkan perpanjangan fase inflamasi luka, mengganggu migrasi dan proliferasi fibroblast dan keratinosit yang berperan penting dalam penyembuhan luka [11]. Flavonoid merupakan antioksidan eksogen yang bekerja secara langsung dan tak langsung. Sifat antioksidan flavonoid yang bekerja secara langsung akan mendonorkan atom hidrogennya sehingga akan menghambat pembentukan radikal bebas yang memicu stress oksidatif. Sedangkan mekanisme tak langsungnya adalah dengan mengaktifasi Nrf2 untuk memperbanyak ekspresi gen antioksidan tubuh sehingga enzim antioksidan seperti SOD kadarnya meningkat dalam tubuh.

#### **2. Flavonoid sebagai imunostimulator**

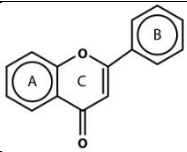
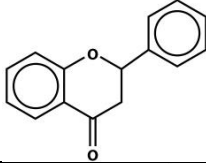
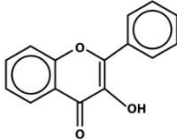
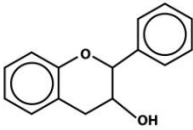
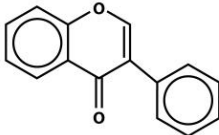
Flavonoid memiliki sifat imunostimulator yang dapat mempercepat proses penyembuhan luka. Sifat imunostimulator flavonoid terlihat dari adanya peningkatan produksi makrofag selama proses penyembuhan luka. Makrofag berperan dalam membersihkan area luka dari adanya patogen atau benda asing serta produksi prekursor kolagen dan faktor pertumbuhan yang merangsang fibroblast [12]. Peningkatan produksi makrofag akan mempercepat fase inflamasi dalam penyembuhan luka sehingga fase-fase berikutnya turut dipercepat. Senyawa flavonoid diperkirakan mampu mengoptimalkan proliferasi sel limfosit B dan T sehingga mampu menginduksi aktivitas makrofag dalam proses fagositosis dan pelepasan nitrit oksida yang berperan dalam membunuh antigen.

Menurut pustaka, peran imunostimulator flavonoid terjadi karena flavonoid dapat meningkatkan aktivitas interleukin 2 (IL2) serta proliferasi limfosit. Aktivitas IL2 tersebut kemudian membuat sel T *helper* menjadi aktif dan mensekresikan *Specific Macrophag Arming Factor* (SMAF) termasuk IFN- $\gamma$ . Akibat dari sekresi SMAF adalah pengeluaran makrofag yang nantinya bersama limfosit T akan melawan antigen yang ada dalam tubuh. Bakteri atau antigen akan difagositosis oleh makrofag, sedangkan limfosit T berdiferensiasi lalu menghasilkan sitokin yang mengaktifkan lebih banyak makrofag. Makrofag yang teraktivasi nantinya akan menghasilkan senyawa-senyawa yang berguna dalam pembersihan bakteri pada area luka, salah satunya adalah nitrit oksida [13].

#### **3. Flavonoid sebagai antibakteri**

Senyawa flavonoid juga berperan sebagai antibakteri dalam penyembuhan luka. Penyembuhan luka yang terjadi pada tubuh merupakan suatu gabungan antara fase yang berurutan yaitu hemostasis, fase inflamasi, fase proliferasi dan fase remodeling. Adanya disregulasi pada rangkaian fase ini dapat mengakibatkan tidak tercapainya penyembuhan luka yang optimal [14]. Disregulasi ini dapat disebabkan oleh infeksi bakteri pada area luka sehingga peran antibakteri dalam pengobatan luka menjadi penting. Mekanisme kerja flavonoid dalam melawan bakteri adalah dengan penghambatan sintesis asam nukleat, membran sitoplasma dan sistem metabolisme bakteri. Menurut pustaka, aktivitas antibakteri dari flavonoid dibedakan berdasarkan strukturnya. Aktivitas antibakteri flavonoid dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Aktivitas antibakteri senyawa flavonoid [15]

Jenis flavonoid	Struktur	Hasil uji
Flavon		Efektif menghambat bakteri gram negatif seperti <i>E. coli</i> dan <i>S. typhimurium</i> serta gram positif seperti <i>S. epidermis</i> dan <i>S. aureus</i> .
Flavanon		Efektif dalam menghambat bakteri gram positif seperti <i>S. aureus</i> .
Flavonol		Efektif dalam menghambat bakteri gram negatif dan gram positif contohnya <i>E. coli</i> dan <i>S. aureus</i> .
Flavanol		Efektif dalam menghambat bakteri gram negatif seperti <i>E. coli</i> dan <i>H. pylori</i> serta gram positif seperti <i>S. aureus</i> .
Isoflavon		Efektif dalam menghambat bakteri gram positif seperti <i>S. aureus</i> dan <i>S. mutans</i> .

Aktivitas penyembuhan luka oleh senyawa flavonoid dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Aktivitas penyembuhan luka oleh senyawa flavonoid

Jenis flavonoid	Senyawa	Mekanisme penyembuhan
Isoflavon	Genistein	Meningkatkan sintesis dan deposisi kolagen [16].
Flavanon	Naringin	Meningkatkan produksi faktor pertumbuhan [10].
	Hesperidin	Meningkatkan kontraksi luka [17].
Flavonol	Kuersetin	Meningkatkan produksi kolagen dan makrofag [18].
Flavon	Apigenin	Menghambat produksi fibroblast secara berlebihan [16].
Flavanol	Katekin	Mengurangi stress oksidatif [16].
Antosianin	-	Meningkatkan sintesis kolagen [19].

Keterangan: - = Senyawa tak teridentifikasi

Dalam proses penyembuhan luka, terdapat beberapa jalur pensinyalan sel yang berpengaruh [16]. Beberapa di antaranya adalah sebagai berikut:

### 1. Wnt/ $\beta$ -catenin

Jalur pensinyalan ini berhubungan dengan fase remodeling, pertumbuhan sel, ekspresi faktor pertumbuhan dan aktivasi sel punca serta peningkatan angiogenesis. Flavonoid yang berperan dalam jalur ini salah satunya adalah kuersetin.

### 2. Transforming Growth Factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )

Jalur pensinyalan ini berperan dalam mengontrol pembelahan sel, proliferasi dan migrasi sel. Dalam proses penyembuhan luka, jalur ini berpengaruh pada fase inflamasi, angiogenesis, produksi fibroblast,

sintesis dan deposisi kolagen (remodeling). Flavonoid yang berperan dalam jalur ini adalah kuersetin, genistein dan naringin.

### 3. Hippo

Jalur pensinyalan ini berhubungan dengan regenerasi jaringan dan regulasi imun. Jalur ini dapat mempengaruhi produksi kolagen dan pertumbuhan sel.

### 4. Jun-N Terminal Kinase (JNK)

Jalur pensinyalan ini berhubungan dengan pengaturan respon sel terhadap rangsangan ekstraseluler seperti sitokin inflamasi. Flavonoid yang dapat mempengaruhi jalur ini salah satunya adalah kuersetin.

### 5. Hedgehog

Jalur pensinyalan ini berperan dalam pemberian informasi pada sel embriionik untuk proses diferensiasi sel. Jalur hedgehog juga berperan dalam proses pemeliharaan dan regenerasi jaringan dewasa. Jalur ini dilibatkan dalam proses penyembuhan luka regular dan *full thickness*.

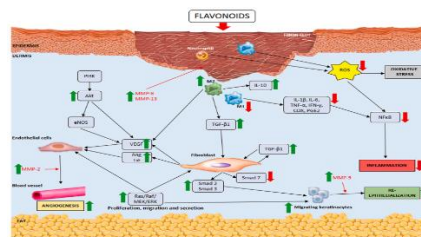
### 6. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2/Antioxidant Response Element (Nrf2/ARE) dan Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)

Jalur pensinyalan ini berperan dalam penyembuhan luka melalui efek antiinflamasi dan antioksidan. Nrf2 merupakan regulator homeostasis redoks endogen yang akan meningkatkan ekspresi gen sitoprotektif dan regenerasi antioksidan dalam tubuh sehingga dapat menurunkan stress oksidatif dan meningkatkan proses penyembuhan luka. Adapun Nf- $\kappa$ B berperan dalam aktivasi respon imun, proliferasi dan migrasi sel, sekresi serta stabilisasi sitokin dan faktor pertumbuhan. Salah satu flavonoid yang dapat bekerja melalui jalur ini adalah kurkumin.

### 7. Mitogen Activated Protein Kinase/ Extracellular Signal-Regulated Kinase (MAPK/ERK)

Jalur pensinyalan ini berperan dalam mengatur migrasi dan proliferasi sel juga pada proses angiogenesis.

Dari ketujuh jalur pensinyalan sel dalam penyembuhan luka, tidak semua jalur dapat dipengaruhi oleh flavonoid. Flavonoid yang digunakan sebagai obat luka hanya dapat mempengaruhi jalur Wnt/ $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$ , JNK, Nrf2/ARE dan Nf- $\kappa$ B [16]. Mekanisme penyembuhan luka dengan senyawa flavonoid secara jelas dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme kerja flavonoid sebagai obat luka

## D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka yang dilakukan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa senyawa flavonoid memiliki potensi sebagai pengobatan luka karena senyawa flavonoid mempunyai aktivitas farmakologis berupa antioksidan, imunostimulator dan antibakteri. Flavonoid dalam menyembuhkan luka berperan langsung dalam memengaruhi jalur pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin, *Transforming Growth Factor- $\beta$* , Jun-N terminal Kinase, Nrf2/ARE dan Nf- $\kappa$ B.

## Daftar Pustaka

- [1] N. Primadina, A. Basori, and D. S. Perdanakusuma, "Proses Penyembuhan Luka Ditinjau dari Aspek Mekanisme Seluler dan Molekuler," *Qanun Medika*, vol. 3, no. 1, pp. 31–43, 2019.
- [2] N. Nalwaya, G. Pokharna, L. Deb, and N. Kumarjain, "Wound Healing Activity of Latex of *Calotropis Gigantea*," *Int J Pharm Pharm Sci*, vol. 1, no. 1, 2009.
- [3] R. D. J. Sjamsuhidajat, *Buku Ajar Ilmu Bedah*, 4th ed., vol. 2. Jakarta: EGC, 2017.
- [4] L. Anggraeni and M. B. Abdassah, "Review Article: Tanaman Obat yang Memiliki Aktivitas Terhadap Luka Bakar," *Farmaka (Suplemen)*, vol. 16, no. 2, pp. 51–59, 2018.

- [5] A. Redha, "Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif Dan Peranannya Dalam Sistem Biologis," *Jurnal Belian*, vol. 9, no. 2, pp. 196–202, 2010.
- [6] Setyoadi and D. D. S. L., "Efek Lumatan Daun Dewa (*Gynura segetum*) dalam Memperpendek Waktu Penyembuhan Luka Bersih Pada Tikus Putih," *The Soedirman Journal of Nursing*, vol. 5, no. 3, pp. 127–135, 2010.
- [7] T. Nofianti, Constantia, D. Nuraini, D. G. P, P. Y. Yudha, and A. Suseno, "Aktivitas Hemostatik Ekstrak Etanol Daun Andong (*Cordyline fruticosa* [L.] A.Cheval) terhadap Mencit Jantan Galur Swiss-Webster," *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, vol. 16, no. 1, pp. 118–125, 2016.
- [8] A. Muralidhar, K. S. Babu, T. R. Sankar, P. Reddanna, and J. Latha, "Wound Healing Activity of Flavonoid Fraction Isolated from the Stem Bark of *Butea monosperma* (Lam) in Albino Wistar Rats," *Eur J Exp Biol*, vol. 3, no. 6, pp. 1–6, 2013, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/259240344>
- [9] K. U. Prameswari, "Penelusuran Pustaka Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antibakteri Untuk Penyakit Infeksi Saluran Kemih," *Jurnal Riset Farmasi*, vol. Vol 3 no 1, 2023, doi: <https://doi.org/10.29313/jrf.v3i1.2360>.
- [10] A. D. Kandhare, P. Ghosh, and S. L. Bodhankar, "Naringin, A Flavanone Glycoside, Promotes Angiogenesis and Inhibits Endothelial Apoptosis Through Modulation of Inflammatory and Growth Factor Expression in Diabetic Foot Ulcer in Rats," *Chem Biol Interact*, vol. 219, pp. 101–112, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.cbi.2014.05.012.
- [11] H. Arief and M. W. Aris, "Peranan Stres Oksidatif Pada Proses Penyembuhan Luka," *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, vol. 5, no. 2, pp. 22–29, 2019.
- [12] P. Krzyszczyk, R. Schloss, A. Palmer, and F. Berthiaume, "The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes," *Front Physiol*, vol. 9, no. 419, pp. 1–22, May 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00419.
- [13] A. R. Sholikhah and H. M. Rahayuningsih, "Pengaruh Ekstrak Lompong (*Colocasia esculenta* L. Schoot) 30 Menit Pengukusan Terhadap Aktivitas Fagositosis dan Kadar NO (Nitrit Oksida) Mencit BALB/C Sebelum dan Sesudah Terinfeksi *Listeria monocytogenes*," *Journal of Nutrition College*, vol. 4, no. 2, p. 463, 2015, [Online]. Available: <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/jnc>
- [14] M. D. Caldwell, "Bacteria and Antibiotics in Wound Healing," *Surgical Clinics of North America*, vol. 100, no. 4, pp. 757–776, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.suc.2020.05.007.
- [15] Y. Xie, W. Yang, F. Tang, X. Chen, and L. Ren, "Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism," *Curr Med Chem*, vol. 22, no. 1, pp. 132–149, Sep. 2014, doi: 10.2174/0929867321666140916113443.
- [16] N. Zulkefli *et al.*, "Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 4607, pp. 1–29, Mar. 2023, doi: 10.3390/ijms24054607.
- [17] Z. Bagher *et al.*, "Wound Healing with Alginate/Chitosan Hydrogel Containing Hesperidin in Rat Model," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 55, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2019.101379.
- [18] P. Krishnappa, K. Venkatarangaiah, Venkatesh, S. K. Shimoga Rajanna, and R. Kayattukandy Balan, "Wound Healing Activity of *Delonix elata* Stem Bark Extract and its Isolated Constituent Quercetin-3-rhamnopyranosyl-(1-6) Glucopyranoside in Rats," *J Pharm Anal*, vol. 6, pp. 389–395, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jpha.2016.05.001.
- [19] P. Palungwachira *et al.*, "Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Anthocyanins Extracted from *Oryza sativa* L. In Primary Dermal Fibroblasts," *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2019, pp. 1–18, 2019, doi: 10.1155/2019/2089817.