Jurnal Ilmu Kedokteran (Journal of Medical Science), Jilid 19, Nomor 1, Maret 2025, Hal. 19-28
https://doi.org/10.26891/JIK.v19i1.2025. 19-28

Tinjauan Pustaka
Analisis Bibliometrik : Mekanisme Aksi dan Efektifitas Flavonoid Terhadap Gagal Ginjal

Muhammad Ashhabul Kahfi Mathar[1,*], Ni Made Linawati[1], Ida Ayu Ika Wahyuniari[1], I Gusti Ayu Widianti[1]

ABSTRACT

Flavonoids have strong antioxidant properties, which can reduce cell damage that can worsen kidney function. By reducing cellular oxidation, flavonoids help protect the kidneys from damage and inflammation that can lead to kidney failure. In addition, flavonoids also have anti-inflammatory properties to reduce chronic inflammation in the kidneys. Inflammation plays a key role in diseases such as kidney injury, diabetes, asthma, cardiovascular disease and cancer. Diet can affect various stages of inflammation and can have a significant impact on several inflammatory diseases. Increasing scientific evidence suggests that polyphenolic compounds, such as flavonoids, found in fruits, vegetables, nuts, or chocolate, can have anti-inflammatory properties. This reason clearly proves the importance of flavonoid antioxidant activity in inflammation therapy. The method used in this literature review is a bibliometric analysis by searching data through the PubMed database, and Google Scholar and Scopus. The search results of 10 appropriate journals, found that flavonoid compounds can inhibit regulatory enzymes or transcription factors that are important for controlling mediators involved in inflammation.

Keywords: antioxidant, flavonoids, kidney failure, mechanism of action

Flavonoid adalah turunan tanaman dengan kerangka dasar fenilkroman, dan berbagai subkelasnya termasuk flavon, flavonol, isoflavon, antosianin, flavan-3-ols, dan flavanon. Flavonoid bervariasi dalam struktur kimianya dan tingkat ketidakjenuhan, oksidasi, hidroksilasi, dan glikosilasi cincin heterosikliknya. Flavonoid mewakili kelompok senyawa alami terbesar ketiga, mengikuti terpenoid dan alkaloid, yang terdiri dari sekitar 10.000 senyawa.[1] Senyawa ini memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif dan peradangan yang disebabkan oleh partikel udara, selain berbagai kegiatan anti-inflamasi, antikanker, anti-penuaan, antibakteri, dan antivirus.[2]

Gagal ginjal merupakan masalah kesehatan utama yang terus meningkat di seluruh dunia. Penyakit ginjal termasuk cedera ginjal akut dan penyakit ginjal kronis (CKD). Cedera ginjal akut adalah kondisi reversibel, yang dapat berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir (ESRD), sedangkan CKD adalah kondisi kronis yang ditandai dengan proteinuria, laju filtrasi glomerulus (GFR) normal atau menurun dan kerusakan glomerulus, tubular, dan interstitial yang progresif.[3]

Studi epidemiologi baru-baru ini mengaitkan diet kaya flavonoid dengan tingkat insiden penyakit ginjal yang rendah. Pemahaman yang lebih baik tentang penyerapan flavonoid dan mekanisme kerjanya sangat penting untuk penggunaannya sebagai agen terapeutik yang ampuh melawan cedera ginjal.[4] Penelitian tentang flavonoid dalam konteks gagal ginjal terus berkembang dengan penemuan baru mengenai mekanisme aksi dan formulasi inovatif. Flavonoid tidak hanya memberikan efek diuretik tetapi juga memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif dan antioksidan. Dengan kemajuan ini, flavonoid dapat menjadi bagian penting dari terapi untuk pasien dengan gagal ginjal. Dalam penelitian literature review dengan analisa bibliometrik ini, bertujuan untuk mengetahui mekanisme aksi dan efektifitas flavonoid dalam pencegahan gagal ginjal, baik dari mekanisme aksi diuretik, pengikatan kalsium dan efek antioksidan, serta efektifias flavonoid untuk perlindungan Nefroprotektik dan peningkatan fungsi ginjal.[5] Ekstrak dari berbagai tanaman yang kaya dengan flavonoid

* *Corresponding author*: kahfi9726@gmail.com
[1] Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Indonesia

"©The author(s) 2025. This article is licensed under: Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License."

dapat melindungi ginjal dari zat nefrotoksik. Hasil penelitian pada ekstrak buah jenitri menunjukkan efek positif terhadao kesehatan ginjal melalui mekanisme anti-senencence dan peningkatan biovalitas senyawa aktif.[6]

GAGAL GINJAL

Endotelium memiliki peran yang sangat vital dalam pengaturan dan pemeliharaan fungsi ginjal yang normal. Sebagai komponen utama dari sistem vaskular, endotelium berfungsi sebagai penghalang semiselektif yang mengontrol aliran material antara lumen pembuluh darah dan jaringan sekitarnya. Namun, endotel vaskular sangat rentan terhadap stres oksidatif, yang dapat memicu berbagai gangguan kesehatan, termasuk penyakit ginjal.[7]

Salah satu fungsi paling penting dari endotelium adalah sekresi nitrat oksida (NO), sebuah radikal bebas diatomik yang terlibat dalam banyak proses biologis, termasuk vasodilatasi yang dimediasi oleh cyclic guanosine monophosphate (cGMP) dalam sel otot polos, inflamasi, dan respons imun. NO disintesis dari arginin oleh enzim nitric oxide synthase (NOS) yang memiliki beberapa isoform: inducible (iNOS), constitutive (cNOS), neuronal (nNOS), dan endothelial (eNOS). Di jaringan ginjal, cNOS ditemukan di pembuluh darah, glomeruli, dan tubulus, sedangkan eNOS secara khusus terkait dengan endotelium vaskular.[8]

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah penyakit sistemik progresif yang mengubah fungsi dan struktur ginjal secara ireversibel selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Manifestasi patologis umum terakhir dari penyakit ginjal kronis adalah fibrosis ginjal dan ditandai dengan glomerulosklerosis, atrofi tubulus, dan fibrosis interstisial. Perhatian besar telah difokuskan pada peran biologis polifenol, khususnya flavonoid, yang terdapat secara luas dalam tanaman dan makanan, mengacu pada ribuan senyawa tanaman dengan struktur dasar yang sama. Data farmakologis berbasis bukti telah menunjukkan bahwa flavonoid memainkan peran penting dalam mencegah dan mengelola PGK dan fibrosis ginjal. Senyawa ini dapat mencegah disfungsi ginjal dan meningkatkan fungsi ginjal dengan memblokir atau menekan jalur yang merusak seperti stres oksidatif dan peradangan. Dalam tinjauan ini, kami merangkum fungsi dan sifat bermanfaat flavonoid umum untuk pengobatan PGK dan faktor risiko relatif PGK.[2]

Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai mekanisme aksi dan efektifitas ini sangat penting untuk pengembangan terapi baru dalam menangani penyakit ginjal.

MEKANISME AKSI DAN EFEKTIFITAS FLAVONOID

Flavonoid adalah senyawa alami yang banyak ditemukan dalam tumbuhan dan memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-kanker.[9] Berikut adalah penjelasan mengenai mekanisme aksi dan efektivitas flavonoid.

Mekanisme Aksi Flavonoid

Flavonoid bekerja melalui beberapa mekanisme yang berbeda, tergantung pada jenis dan konsentrasi senyawa tersebut:

1) Anti-Kanker

Flavonoid dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan mempengaruhi siklus sel, menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram), dan menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor.[10]

2) Antioksidan

Flavonoid memiliki kemampuan untuk menstabilkan radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen dan menghambat pembentukan *reactive oxsigen species* (ROS). Ini dilakukan dengan menghambat enzim yang terlibat dalam produksi ROS, seperti xantin oksidase. Selain itu, flavonoid juga dapat mengeliminasi radikal bebas secara langsung, sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif.[11]

3) Antibakteri

Flavonoid menunjukkan aktivitas antibakteri dengan cara menghambat fungsi membran sel bakteri dan metabolisme energi. Mereka dapat

merusak membran sitoplasma bakteri, menyebabkan kebocoran komponen seluler yang penting untuk kelangsungan hidup bakteri. Mekanisme ini menjadikan flavonoid efektif terhadap berbagai jenis bakteri, baik gram positif maupun gram negatif.[12]

Efektivitas Flavonoid

Flavonoid memiliki potensi besar dalam pencegahan gagal ginjal melalui berbagai mekanisme, termasuk sebagai antioksidan, pencegahan penyerapan kembali ion, dan larutan kristal kalsium. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami sepenuhnya efektivitasnya pada manusia dan untuk mengembangkan terapi berbasis flavonoid sebagai pengobatan alternatif untuk penyakit ginjal. Secara keseluruhan, flavonoid memiliki potensi sebagai agen terapeutik yang efektif berkat mekanisme aksi mereka yang beragam dan kemampuan untuk berinteraksi dengan berbagai jalur biokimia dalam tubuh.[13]

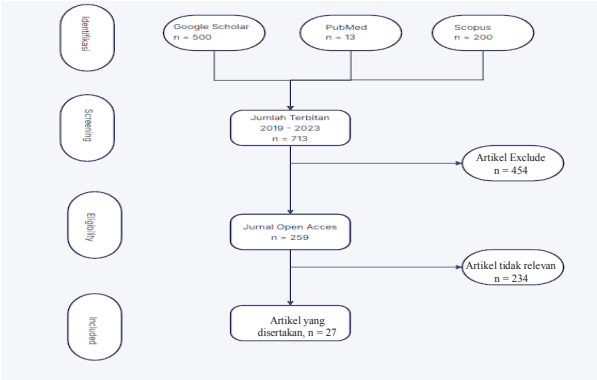
Doksorubisin (DOX), atau adriamisin, adalah obat antineoplastik antrasiklin yang banyak digunakan dalam kemoterapi berbagai jenis kanker karena potensi dan spektrum aksinya. Namun, penggunaannya dibatasi oleh toksisitas pada sel sehat dan efek samping akut dan kronisnya. Salah satu strategi yang dikembangkan untuk mengurangi toksisitas DOX adalah terapi gabungan dengan senyawa bioaktif seperti flavonoid. Sifat protektif beberapa flavonoid terhadap toksisitas DOX telah diteliti dan diamati terutama di jantung tetapi juga di hati, ginjal, otak, testis atau sumsum tulang. Mekanisme protektif melibatkan pengurangan stres oksidatif dengan penurunan kadar ROS dan/atau peningkatan pertahanan antioksidan dan gangguan pada autofagi, apoptosis dan peradangan.[9]

ANALISIS BIBLIOMETRIK

Literatur review atau studi pustaka ini dilakukan dengan pendekatan systematic review berdasarkan Preferred panduan pelaporan tinjauan sistematis dan meta-analisis (PRISMA). Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis menggunakan aplikasi Harzing's Publish or Perish (*PoP*) pada beberapa database google scholar, crossref dan scopus dengan rentang waktu terbit artikel yaitu 2019-2023. Penelusuran informasi dengan kata kunci "Flavonoid, Gagal Ginjal, Mekanisme dan Efektifitas, Anti Oksidant " dan judul subjek dalam bahasa Indoensia dan Inggris. Hasil penelusuran dari *PoP* akan disimpan dalam bentuk file RIS (Research Information Systems) dan di import ke aplikasi mendeley reference manager. Mendeley digunakan untuk mengecek kebenaran jurnal dan sitasi. Selanjutnya akan dianalisa menggunakan aplikasi Vos Viewer. Perangkat lunak VosViewer digunakan untuk visualisasi bibliometrik.

Kriteria Inklusi dan Metode PRISMA

Kriteria Studi Pustaka yang digunakan ialah kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu artikel original yang berhubungan pada semua desain penelitian, *open acces, full-text paper,* artikel yang dipublikasikan di jurnal yang terbit pada rentang antara tahun 2019 sampai dengan tahun 2023, dan pemilihan kesesuian artikel berdasarkan kesesuaian judul dan abstrak. Sedangkan kriteria eksklusi adalah laporan kasus, tidak data hasil, tidak dapat diakses (bukan open access). Artikel yang tidak memenuhi kriteria akan dikeluarkan dari data sumber penelitian. Sedangkan metode PRISMA digunakan untuk menjelaskan secara rinci proses pencarian publikasi yang relevan dengan tujuan membentuk database yang sesuai dengan standar PRISMA. Database ini dapat dicari menggunakan kombinasi istilah yang ditentukan.



Gambar 1. Diagram alir PRISMA analisis bibliometiks mekanisme aksi dan efektifitas flavonoid terhadap gagal ginjal

Analisis Data

Vos Viewer digunakan untuk menggabungkan teknologi pemantaun, pengendalian dan pemetaan

data ilmiah untuk memungkinkan analisis, inspeksi dan penyederhanaan dan visualisasi jumlah data besar menggunakan peta ilmiah. Pendekatan analisa didasarkan pada pengukuran kesamaan *Jaccard* dan korelasi *Pearson*, yaitu jarak mencerminkan hubungan dan kekuatan antara elemen-elemen, yakni jarak yang lebih kecil menunjukkan hubungan yang lebih kuat dalam representasi grafis.[14]

Penelusuran artikel yang dilakukan dengan *PoP* pada tiga database google scholar, crossref dan Scopus diperoleh data sebanyak 600 artikel yang kemudian dilakukan elminasi dan menghasilkan 27 artikel yang kemudian dilakukan review literatur, sesuai dengan gambar 1.

PEMBAHASAN

Penanda Inflamasi pada Ginjal

Jalur pensinyalan *Toll-Like Receptor* (TLR) memiliki peranan yang krusial dalam cedera ginjal akut (AKI). Aktivasi TLR memicu produksi sitokin inflamasi, yang berkontribusi pada kerusakan ginjal. TLR2, khususnya meningkatkan peradangan dengan mengurangi masuknya neutrofil serta meningkatkan produksi kemokin dan TGF-β di ginjal.[15] Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin dengan fungsi imunosupresif yang signifikan dalam konteks AKI. IL-10 tidak hanya merangsang proliferasi sel mesangial tetapi juga meningkatkan sintesis dan sekresi berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin, yang dapat berujung pada gagal ginjal.[16] IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang penting untuk respons fase akut terhadap berbagai gangguan fisiologis. Kadar IL-6 dalam urin telah diidentifikasi sebagai biomarker awal untuk mendeteksi AKI yang disebabkan oleh nekrosis tubular akut.[17]

Nuclear factor kappa B (NF-κB) adalah keluarga faktor transkripsi yang berperan dalam inisiasi dan perkembangan peradangan pada kondisi patologis. NF-κB dapat memodulasi stres oksidatif dengan peran ganda sebagai anti dan pro-oksidan, tergantung pada tingkat stres. Selain itu, peningkatan kadar tumor necrosis factor (TNF)-α sering kali dikaitkan dengan gagal ginjal. TNF-α dianggap memiliki peran penting dalam cedera ginjal yang diinduksi asam lemak dengan mempromosikan stres oksidatif.[18]

IL-1β matang, yang mengikat reseptor IL-1R pada sel ginjal, berperan penting dalam kompleks inflammasome-IL-1β-IL-1R dalam peradangan ginjal dan perkembangan gagal ginjal. Peningkatan kadar IL-1β juga terkait dengan cedera iskemia-reperfusi (I/R) ginjal, yang dapat menyebabkan disfungsi ginjal dan berfungsi sebagai pendorong utama I/R ginjal. Secara keseluruhan, pemahaman tentang jalur pensinyalan ini dan peran sitokin terkait sangat penting untuk mengembangkan strategi terapeutik baru dalam pengelolaan AKI.[19]

Efek Anti-inflamasi dan Antioksidan

Flavonoid juga dikenal sebagai molekul antioksidan kuat yang memiliki aktivitas anti-inflamasi. Mereka menginduksi faktor transkripsi seperti Nrf2 dan *Antioxidant Responsive Element* (ARE), yang memediasi ekspresi protein antioksidan. Dengan menekan ekspresi MCP-1 dan VCAM-1, flavonoid mengurangi adhesi dan transmigrasi monosit ke sel endotel, sehingga menghambat pembentukan lesi aterosklerotik. Contohnya, oroxylin A telah terbukti mengaktifkan jalur Nrf2/ARE sambil menghambat NF-κB8.[20]

Secara keseluruhan, efek anti-inflamasi dan antioksidan dari flavonoid tidak hanya berkontribusi pada perlindungan ginjal tetapi juga dapat membalikkan proses fibrosis ginjal serta mengurangi kerusakan jaringan. Dengan demikian, konsumsi flavonoid melalui pola makan sehat dapat menjadi strategi penting untuk menjaga kesehatan ginjal dan mencegah berbagai gangguan kesehatan terkait.[21]

Flavonoid memiliki keunggulan dalam pencegahan gagal ginjal jika dibandingkan dengan senyawa antioksidan atau anti inflamasi lainnya karena beberapa hal yang berkaitan dengan mekanisme kerja dalam tubuh, selain itu flavonoid tidak hanya melindungi ginjal dari kerusakan tetapi juga memperbaiki fungsi ginjal yang sudah terganggu akibat paparan zat nefrotoksik.[22] Beberapa keunggulan flavonoid terhadap pengcegahan gagal ginjal, diantaranya:

a. Kemampuan melarutkan kalsium. Flavonoid dapat melarutkan kalsium oksalat yang merupakan salah satu penyebab utama pembentukan batu ginjal. Senyawa flavonoid berinteraksi dengan kalsium membentuk kompleks yang lebih larut

sehingga memudahkan eksresi melalui urin.[22]

b. Efek Diuretik. Flavonoid mencegah reabsorpi ion seperti Na^+, K^+, dan Cl^- pada ginjal, yang meningkatkan diuresis. Dengan meningkatnya laju glomerulus, zat-zat berbahaya dapat di eksresikan lebih cepat dan dapat mengurangi resiko kerusakan ginjal.[23]

c. Aktivitas antioksidan. Sebagai anti oksidan, flavonoid efektif dalam menangkal radikal bebas yang dapat menyebabkan stress oksidatif dan peradangan pada jaringan ginjal dengan menghambat proses inflamasi dengan mengurangi produksi mediator inflmasi seperti prostaglandin.[24]

d. Penghambatan proses fibrosis. Proses fibrosis ginjal dan apoptosis sel yang merupakan faktor penting dalam perkembangan gagal ginjal dapat dihambat oleh flavonoid.[25]

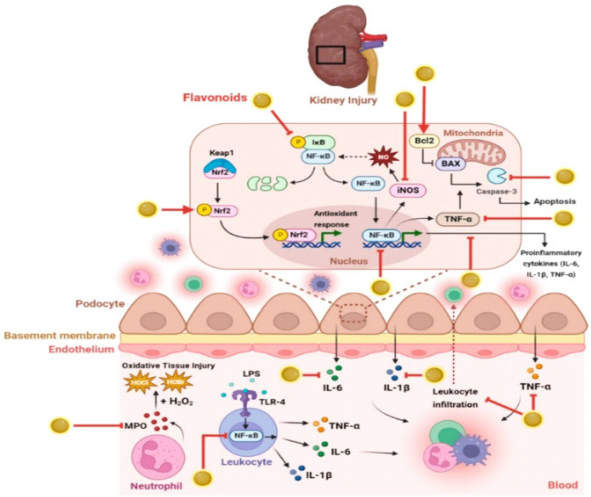
Efek Nefroprotektif dari Flavonoid

Hipertensi arteri, stres oksidatif, penyakit radang, dan perubahan kesehatan pembuluh darah merupakan faktor-faktor yang dapat berkontribusi terhadap kesehatan ginjal. Flavonoid, senyawa bioaktif yang banyak ditemukan dalam tumbuhan, telah terbukti berperan penting dalam melindungi ginjal dengan cara yang kompleks.[26]

Flavonoid bekerja langsung pada parenkim ginjal dan memengaruhi jalur pensinyalan yang terkait dengan cedera ginjal. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dapat memberikan efek nefroprotektif pada berbagai kondisi seperti glomerulonefritis, nefropati diabetik, dan insufisiensi ginjal yang diinduksi secara kimiawi. Selain itu, flavonoid juga mengurangi oksidasi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang dipicu oleh peroksinitrit, hasil interaksi antara ion NO dan superoksida dari makrofag aktif.[27]

Salah satu mekanisme utama flavonoid dalam merespon peradangan adalah melalui supresi jalur NF-κB. Dengan menghambat degradasi dan fosforilasi inhibitor kappa B kinase (IκB), flavonoid mencegah ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1β, dan TNFα. Hal ini berdampak pada pengurangan infiltrasi leukosit ke jaringan ginjal. Flavonoid juga melindungi ginjal dari stres oksidatif dengan menurunkan ekspresi iNOS dan aktivitas MPO yang dilepaskan oleh neutrofil, sehingga mengurangi produksi spesies reaktif yang dapat merusak jaringan.[28]

Lebih lanjut, flavonoid berperan dalam aktivasi jalur pertahanan Nrf2, yang penting untuk detoksifikasi dan penghilangan Reaktif Oksigen Spesies (ROS). Aktivitas antioksidan ini membantu mencegah kerusakan seluler dan jaringan. Selain itu, flavonoid memiliki sifat anti-apoptosis yang dimediasi oleh peningkatan kadar Bcl2, yang menurunkan rasio Bax/Bcl2 dan mencegah induksi apoptosis.[29]



Gambar 2. Mekanisme kerja flavonoid dalam proteksi ginjal terhadap inflamasi, dan apoptosis.[30]

Efektifitas Flavonoid Dalam Perubahan Histopatologi Pada Ginjal

Stres oksidatif merupakan fenomena yang signifikan dalam patologi ginjal, berkontribusi pada pembentukan mediator vasoaktif yang berdampak langsung pada fungsi ginjal. Proses ini dapat menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan menurunkan koefisien ultrafiltrasi kapiler glomerulus, yang pada gilirannya mengurangi laju filtrasi glomerulus (GFR). Selain itu, stres oksidatif dapat menginduksi kerusakan jaringan ginjal melalui perubahan integritas membran sel dan aktivasi metaloproteinase, yang merusak matriks ekstraseluler. Akibatnya, terjadi perubahan morfologis dan fungsional pada jaringan ginjal.[31]

Flavonoid telah terbukti memperbaiki gambaran histopatologi ginjal yang rusak akibat berbagai induksi toksik, seperti parasetamol atau antibiotik nefrotoksik seperti gentamisin. pemberian ekstrak flavonoid menunjukkan pengurangan nekrosis tubulus ginjal dan perbaikan struktur jaringan. Beberapa flavonoid dapat menghambat protein yang terlibat dalam proses fibrosis dan apoptosis pada ginjal, seperti NOX4 dan CASP3. Ini menunjukkan bahwa flavonoid tidak hanya melindungi sel-sel ginjal tetapi juga berperan dalam mencegah proses degeneratif yang lebih lanjut.[25]

Pemeriksaan histologis terhadap nefrotoksisitas ginjal yang diinduksi oleh gentamisin menunjukkan sejumlah perubahan patologis. Diantaranya adalah hilangnya sel-sel glomerulus dan tubulus, pelebaran tubulus ginjal, deformasi ruang Bowman, serta kongesti vaskular yang menyebabkan atrofi sel epitel. Dalam konteks ini, senyawa polifenol dan flavonoid telah terbukti efektif dalam mengurangi nefrotoksisitas. Mereka bekerja dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, menurunkan peroksidasi lipid, menjebak radikal bebas, dan memperbaiki arsitektur jaringan ginjal.[8]

Oleh karena itu, pendekatan terapeutik yang menargetkan stres oksidatif dan memanfaatkan sifat antioksidan dapat menjadi strategi yang menjanjikan dalam pengelolaan kerusakan ginjal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme mendalam dari interaksi ini dan untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dalam menangani komplikasi yang disebabkan oleh stres oksidatif pada ginjal.

Penelitian yang dilakukan oleh Komansilan dan Rumondor (2022) mengenai uji efektifitas Antilithiasis ekstrak flavonoid dari alang-alang pada tikus putih, menunjukkan bahwa ekstrak alan-alang memiliki aktivitas dalam memperbaiki ginjal tikus dengan urolitiasis dengan dosis ekstrak alang-alang 200 mg/kg BB memiliki efektivitas yang lebih baik dari pada dosis 100 mg/kg BB. Senyawa flavonoid yang terkandung dalam alang-alang berperan dalam melarutkan kalsium batu ginjal karena gugus hidroksi (OH) dari senyawa flavonoid.[32]

Penelitian lain menunjukkan bahwa senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai anti-inflamasi adalah toksifolin, biazilin, Phaematoksilin, gosipin, prosianidin dan nepritin. Peningkatan glomerular filtration rate (GFR) akibat pemberian flavonoid akan menyebabkan eksresi terhadap ureum dan kreatinin juga meningkat sehingga kadar ureum dan keatinin dalam darah menurun.[33]

Dampak lain atau efek samping yang terjadi akibat penggunaan flavonoid pada pencegahan gagal ginjal bervariasi sesuai dengan dosis yang digunakan dan cara mengkonsumsinya. Flavonoid dapat berinteraksi dengan beberapa obat, menghambat efektivitasnya. Ini berpotensi membahayakan bagi pasien dengan kondisi kerusakan ginjal yang sudah ada sebelumnya. Mengonsumsi flavonoid dalam bentuk suplemen dengan dosis tinggi dapat meningkatkan risiko efek samping, termasuk potensi kerusakan ginjal. Asam oksalat dalam beberapa sumber flavonoid juga dapat memperburuk kondisi gagal ginjal akut jika dikonsumsi secara berlebihan.[34]

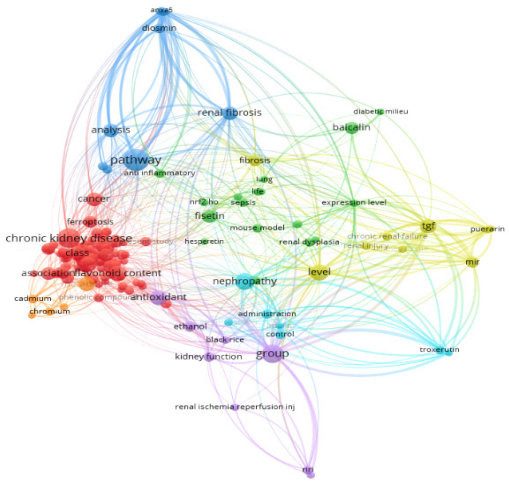
Tabel 1. Artikel referensi literature review

No	Author	Artikel	Uraian
1	Yi-Ling Cao, Ji-Hong Lin, Hans-Peter Hammes, Chun Zhang	Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease	Polifenol dan flavonoid yang banyak terdapat dalam tanaman, memiliki manfaat terapeutik dalam pencegahan dan pengelolaan PGK serta fibrosis ginjal. Flavonoid dapat membantu mencegah disfungsi ginjal dengan menghambat jalur yang merusak seperti stres oksidatif dan peradangan.
2	María D. Navarro-Hortal, Alfonso Varela-López,	Role of flavonoids against adriamycin toxicity	Flavonoid memiliki sifat protektif terutama terhadap toksisitas yang ditimbulkan Doksorubisin pada organ seperti jantung, hati, ginjal, otak, testis, dan sumsum tulang. Mekanisme perlindungan ini melibatkan pengurangan stres oksidatif melalui penurunan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan peningkatan pertahanan antioksidan, serta pengaruh terhadap proses seperti autofagi, apoptosis, dan peradangan.

3	Alfa, H.H., Arroo, R.R.J.	Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: What have we achieved?	Makanan dengan sifat antioksidan dianggap penting dalam mencegah penyakit degeneratif, meskipun kadar antioksidan yang diperlukan untuk mendapatkan manfaat kesehatan jauh lebih tinggi daripada yang biasanya diperoleh dari diet. Terdapat korelasi antara flavonoid dalam diet dan pencegahan penyakit degeneratif, meskipun mekanisme kerjanya masih diperdebatkan. Tubuh manusia memiliki pertahanan terhadap stres oksidatif melalui enzim seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT), serta glutathione tereduksi (GSH).
4	Peng, P., Zou, J., Zhong, B., Zhang, G., Zou, X., Xie, T.	Protective Effects and Mechanisms of Flavonoids in Renal Ischemia-Reperfusion Injury	Cedera ginjal akut (AKI) adalah komplikasi serius yang sering terjadi selama operasi ginjal, dengan cedera iskemia/reperfusi (I/R) sebagai penyebab utama. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dapat membantu meringankan AKI yang disebabkan oleh I/R melalui berbagai mekanisme, termasuk pengurangan stres oksidatif dan inflamasi, serta perlindungan terhadap kematian sel.
5	Seba Alsawaf, Fatema Alnuaimi, Saba Afzal	Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation	Flavonoid adalah senyawa tanaman alami dengan manfaat kesehatan yang diketahui, termasuk sifat antiapoptotik, antiinflamasi, dan antioksidan. Flavonoid dapat melindungi ginjal dengan meningkatkan status antioksidan, memperbaiki kadar spesies oksigen reaktif berlebih, dan bertindak sebagai mediator Nrf2 dalam menghasilkan respons antioksidan dalam tubuh. Flavonoid juga memodulasi penanda inflamasi, memberikan efek anti-inflamasi, dan melindungi sel dari kematian sel apoptosis di ginjal.
6	Ngoc Khanh Vu, Chung Sub Kim, Manh Tuan Ha	Antioxidant and Antidiabetic Activities of Flavonoid Derivatives from the Outer Skins of *Allium cepa* L.	Sembilan flavonoid baru [cepaflavas A, B (5, 6), cepadials A–D (7–9 dan 14), dan cepabiflas A–C (10–12)] dan enam senyawa yang diketahui (1–4, 13, 15) diperoleh dari kulit luar Allium cepa L. Di antara mereka, senyawa 5, 6, dan 9 mungkin merupakan produk buatan yang terbentuk selama ekstraksi dan isolasi. Senyawa baru dijelaskan secara struktural menggunakan berbagai teknik spektroskopi/ spektrometri, termasuk NMR dan HRMS, dan metode komputasi. Pengujian penangkalan radikal bebas menunjukkan bahwa senyawa baru 10–12 memiliki aktivitas antioksidan yang cukup besar dengan nilai IC50 masing-masing 4,25–8,88 dan 7,12–8,14 μM terhadap DPPH dan ABTS•+.
7	Ruhul Amin, Chandrashekar Thalluri, Anca Oana Docea, Javad Sharifi Rad	Therapeutic potential of cranberry for kidney health and diseases	Risiko kematian kardiovaskular yang lebih tinggi pada orang dengan gagal ginjal kronis (CRF) dikaitkan dengan peradangan, stres oksidatif, penuaan sel, dan disbiosis usus, untuk menyebutkan beberapa faktor yang berkontribusi, Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa polifenol cranberry memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan dan juga diketahui memiliki kapasitas untuk memengaruhi flora usus. Studi ilmiah tentang efek farmakologis cranberry yang bermanfaat bagi kesehatan manusia dapat memberikan pemahaman tentang terapi cranberry tradisional pada penyakit ginjal kronis dan kondisi kronis lainnya.

8	Ramadan, S.A., Kamel, E.M., Ewais, M.A., Khowailed, A.A., Hassanein, E.H.M., Mahmoud, A.M.	Flavonoids of Haloxylon salicornicum (Rimth) prevent cisplatin-induced acute kidney injury by modulating oxidative stress, inflammation, Nrf2, and SIRT1	Haloxylon salicornicum, sebuah semak gurun yang dikenal dalam pengobatan tradisional untuk gangguan inflamasi, dieksplorasi sebagai potensi pelindung terhadap nefrotoksisitas CIS. Penelitian ini mengisolasi tujuh flavonoid dari ekstrak metanol H. salicornicum (HSE) dan menemukan bahwa ekstrak tersebut memiliki afinitas pengikatan dengan protein terkait stres oksidatif dan inflamasi, seperti NF-κB, Keap1, dan SIRT1. Tikus yang diobati dengan HSE selama 14 hari sebelum diberikan CIS menunjukkan perlindungan terhadap kerusakan ginjal. HSE berhasil mengurangi peningkatan ROS (Reactive Oxygen Species), mediator inflamasi seperti TNF-α dan IL-1β, serta meningkatkan kadar antioksidan dan Bcl-2. Hal ini menunjukkan bahwa HSE dapat mencegah cedera jaringan ginjal melalui modulasi jalur sinyal Nrf2/HO-1 dan SIRT1.
9	Rashida Ginwala, Raina Bhavsar, De Gaulle I. Chigbu	Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin	Flavonoid, senyawa alami yang telah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan, menunjukkan potensi sebagai terapi antiinflamasi. Tinjauan ini menekankan tindakan antiinflamasi flavonoid, khususnya apigenin, yang dikenal relatif tidak beracun dan non-mutagenik. Apigenin memiliki farmakodinamik yang menjanjikan dalam mengatasi penyakit kronis seperti kanker dan diabetes.
10	Sneh Punia Bangar, Vandana Chaudhary, Nitya Sharma, Vasudha Bansal, Fatih Ozogul	A flavonoid with wider biological activities and its applications	Kaempferol dan turunannya merupakan fitokimia alami dengan bioaktivitas yang menjanjikan. Flavonol ini dapat mengurangi oksidasi lipid dalam tubuh manusia, mencegah kerusakan organ dan struktur sel, serta melindungi integritas fungsionalnya. Tinjauan ini telah menyoroti secara luas aktivitas antioksidan, antimikroba, antikanker, neuroprotektif, dan hepatoprotektif kaempferol.

Berdasarkan analisa bibliometrik dengan aplikasi vos viewer untuk melihat keterkaitan mekanisme aksi dan efektiftas flavonoid sesuai dengan visualisasi jaringan berikut.



Gambar 3. *Network Visualization Database Scopus, PubMed, Google Scholar*

Hasil visualisasi database yang berhasil dikumpulkan kemudian di analisa dengan aplikasi Vos Viewer, ditemukan keterkaitan subjek penelitian ini dengan penelitian subjek lainnya. Penelitian lanjutan mengenai fungsi flavonoid perlu dilakukan dengan menghubungan subjek yang lainnya untuk menemukan hal-hal baru dari penegahan gagal ginjal fan efektifitas flavonoid pada pencegahan peradangan dan fungsi lain pad tubuh manusia.

SIMPULAN

Mekanisme aksi dan efektivitas flavonoid menunjukkan potensi signifikan dalam memberikan efek nefroprotektif dengan meningkatkan status antioksidan dan memperbaiki kadar *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan sertas berperan sebagai mediator yang mengaktifkan respons antioksidan melalui jalur Nrf2 dan aktivitas enzim

antioksidan, yang pada gilirannya mengurangi stres oksidatif dalam ginjal. Lebih lanjut, flavonoid memiliki efek anti inflamasi yang penting, dengan kemampuan untuk memodulasi berbagai penanda inflamasi. Selain itu, flavonoid juga efektif dalam menurunkan aktivitas enzim seperti iNOS, COX2, glukuronidase, dan lisozim. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami efektivitasnya pada manusia dan untuk pengembangan terapi berbasis flavonoid sebagai alternatif pengobatan gagal ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. Molecules. 2022;27(9):2901.
2. Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. Flavonoids in treatment of chronic kidney disease. Molecules. 2022;27(7):2365.
3. Rapa SF, Iorio BRD, Campiglia P, Heidland A, Marzoco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. Int J Mol Sci. 2019;21(1):263.
4. Aoi W, Iwasa M, Marunaka Y. Metabolic functions of flavonoids: from human epidemiology to molecular mechanism. Neuropeptides. 2021;88:102163.
5. Vu NK, Kim CS, Ha MT, Ngo QMT, Park SE, Kwon H, et al. Antioxidant and antidiabetic activities of flavonoid derivatives from the outer skins of Allium *cepa* L. J Agric Food Chem. 2020;68(33):8797-8811.
6. Gardjito M, Harmayani E, Suharjono KI. Jamu: Pusaka penjaga kesehatan bangsa, asli indonesia. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2018.
7. Hamshi FM. Hubungan gambaran histopatologi hepar dengan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol [Skripsi]. Makassar: Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin; 2022.
8. Wulandari A. Pengaruh dosis dan lama pemberian tepung bit merah (*Beta vulgaris L.*) terhadap kadar asam urat dan malondialdehyde (MDA) pada tikus model hiperurisemia [Tesis]. Surakarta: Sekolah Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret; 2022.
9. Navarro-Hortal MD, Varela-López A, Romero-Márquez JM, Rivas-García L, Speranza L, Battino M, Quiles JL. Role of flavonoids against adriamycin toxicity. Food Chem Toxicol. 2020;146:111820.
10. Sapara TU, Waworuntu O, Juliatri. Efektivitas antibakteri ekstrak daun pacar air (*Impatiens balsamina L.*) Terhadap Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*. Pharmacon. 2016;5(4).
11. Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DGI, Jain P, Khan ZK. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin. Antioxidants. 2019;8(2):35.
12. Ramadan SA, Kamel EM, Ewais MA, Khowailed AA, Hassanein EHM, Mahmoud AM. Flavonoids of Haloxylon salicornicum (Rimth) prevent cisplatin-induced acute kidney injury by modulating oxidative stress, inflammation, Nrf2, and SIRT1. Environ Sci Pollut Res Int. 2023;30(17):49197–49214.
13. Liskova A, Samec M, Koklesova L, Brockmueller A, Zhai K, Abdellatif B, et.al. Flavonoids as an effective sensitizer for anti-cancer therapy: insights into multi-faceted mechanisms and applicability towards individualized patient profiles. EPMA J. 2021;12(2):155-176.
14. Kurnianti D, Adawiyah I, Lingga T. Transformasi media sosial dalam strategi pemasaran: analisis bibliometrik. Maeswara. 2024;2(2):322-340.
15. Gultom DW, Setiawan NAPH, Situmeang A, Laia LK, Silitonga PS. Pemanfaatan ekstra daun salam dan serai dalam pengobatan diabetes mellitus tahun 2021. Tridarma. 2020;4(2):163-171.
16. Safithri F, Fauziyah AN, Hermayanti D. Penurunan stres oksidatif setelah pemberian ekstrak biji jintan hitam (*Nigella Sativa l.*) pada tikus model fibrosis hati. Saintika Medika. 2018;14(2):81-86.

17. Lestari MW, Isbandiah D, Hasanah A. Pengaruh ekstrak biji anggur (*Vitis Vinifera*) *var Alphonso lavalle* terhadap fungsi ginjal mencit jantan (*Mus musculus*) model hiperurisemia. Saintika Medika. 2018;13(1):45.

18. Norazizah S. Delima (*Punica granatum*) memperbaiki kadar *nitric oxide* (no) pada berbagai kondisi stres oksidatif [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang; 2021.

19. Widiasari S. Mekanisme inhibisi angiotensin converting enzym oleh flavonoid pada hipertensi. Collaborative Medical Journal. 2018;1(2).

20. Utami AR, Irawati HR, Djupri DR. Pengaruh pemberian air perasan daun cincau hijau terhadap penurunan tekanan darah pada penderita hipertensi. Journal of Nursing and Health Science. 2022;1(3):98-102.

21. Alfa H, Arroo R. Over 3 decades of research on dietary flavonoid antioxidants and cancer prevention: what have we achieved?. phytochemistry reviews. 2019;18(4):989–1004.

22. Fitriani AN, Amalia E. Narrative Review: Aktivitas nefroprotektif tanaman herbal yang diinduksi etilen glikol. Farmaka. 2023;21(2):230-240.

23. Dalilah NZ. Analisis pengaruh pemberian antioksidan terhadap kerusakan jaringan sel pada organ ginjal dari Mencit (*Mus musculus*) yang terpapar radiasi gelombang elektromagnetik telepon seluler [Skripsi]. Malang: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya; 2020.

24. Puger IGN. Manfaat daun kelor sebagai salah satu alternatif untuk menekan kadar low-density-lipoprotein (LDL). Daiwi Widya. 2024;11(1):1-18.

25. Nangimi AF. Analisis bioinformatika *Citrus* Flavonoid sebagai antigenotoksik pada ginjal tertarget NOX4 [Skripsi]. Yogyakarta: Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada; 2021.

26. Peng P, Zou J, Zhing B, Zhang G, Zou X, Xie T. Protective effects and mechanisms of flavonoids in renal ischemia-reperfusion injury. Pharmacology. 2023;108(1):27-36.

27. Ebert T, Neytchev O, Witasp A, Kublickiene K, Stenvinkel P, Shiels PG. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease and dialysis patients. Antioxidants Redox Signal. 2021;35(17):1426-1448.

28. Faidiansyah GA. Pengaruh madu dan habbatussauda terhadap kadar hemoglobin studi eksperimental tikus Rattus Wistar yang diinduksi unilateral ureteral obstruction (UUO) [Skripsi]. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung; 2023.

29. Askin RI. Pengaruh pemberian propolis terhadap profil histopatologi usus halus tikus putih jantan yang diinduksi dexamethasone [Skripsi]. Makassar: Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin; 2023.

30. Alsawaf S, Alnuaimi F, Afzal S, Thomas RM, Chelakkot AL, Ramadan WS, et al. Plant flavonoids on oxidative stress-mediated kidney inflammation. Biology. 2022;11(12):1717.

31. Jawi IM, Sumardika IW, Linawati NM. Pencegahan gangguan fungsi ginjal karena stres oksidatif pada tikus diabetes dengan ubi jalar ungu. Jurnal Veteriner. 2014;15(2):274-280.

32. Komansilan S, Rumondor R. Uji Efektivitas antilithiasis ekstrak etanol alang-alang (*Imperata cylindrica (L.) Beauv*) pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). J-KESMAS. 2022;8(1):83-90.

33. Sathish R, Natarajan K, Nikhad MM. Effect of *Hygrophila spinosa* T. anders on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. Asian Journal of Pharmaceutical Clinical Research. 2010;3(4):61-63.

34. Muhartono M, Imanto M, Dewi NR. Pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang lengkuas (*Alpinia galangal L. Willd*) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit jantan (*Mus musculus L.*) yang diinduksi oleh monosodium glutamat (MSG). Jk Unila. 2018;2(1):25-30.