

**REVIEW :****PERANAN SENYAWA FLAVONOID DALAM MENINGKATKAN SISTEM IMUN DI MASA PANDEMI COVID-19****Wiya Elsa Fitri, Adewirli Putra**

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Syedza Sainatika

Jl. Prof. Dr, Hamka No 228 Air Tawar Timur, Padang, Sumatera Barat Indonesia

Email/ Hp korespondensi : adewirliputra@gmail.com / 08116619525

ABSTRAK

Dalam artikel review ini peneliti memaparkan peranan senyawa flavonoid dalam meningkatkan system imun tubuh dimasa pademi, flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan seperti buah buahan, sayur sayuran, tanaman obat yang memilik peran penting pada fisiologi tumbuhan, flavonoid memiliki manfaat biologis sebagai antioksidan, antiradang, antikanker, antibakteri, dan antivirus. Karena memiliki banyak manfaat, maka senyawa flavonoid potensial digunakan untuk meningkatkan system imun tubuh dimasa pandemic Covid-19. Faktor factor yang dapat mempengaruhi system imun serta beberapa tumbuhan yang menjadi sumber flavonoid telah dipaparkan dalam artikel ini. Sehingga dapat memberikan informasi pengetahuan serta solusi dalam mengahapi masa pandemi Covid-19 ini.

Kata Kunci : Flavonoid, Sistem Imun, Virus, Covid-19, Pandemi

ABSTRACT

This review article, the researchers describe the role of flavonoid compounds in increasing the body's immune system during the spring, flavonoids are secondary metabolites found in plants such as fruits, vegetables, medicinal plants which have an important role in plant physiology, flavonoids have biological benefits such as activity. antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, antibacterial, and antiviral. Because it has the benefits that apply above, flavonoid compounds are potential to be used to boost the immune system during the Covid-19 pandemic. Factors that can affect the immune system as well as some plants that are sources of flavonoids have been described in this article. So that it can provide information, knowledge and solutions in dealing with this Covid-19 pandemic.

Keywords: Flavonoids, Immune System, Virus, Covid-19, Pandemic

PENDAHULUAN

Sejak munculnya wabah virus pada akhir tahun 2020 lalu di Wuhan, Cina, yang merupakan virus jenis corona / Covid-19. Virus ini merupakan jenis virus influenza, bersifat sangat menular, kesemua objek yang mengalami kontak dan terpapar virus tersebut. Infeksi virus ini pada manusia disertai dengan respons proinflamasi yang agresif dan tidak

kontrol terhadap respons antiinflamasi, sehingga tingkat keparahannya menjadi sangat cepat dan mematikan, terutama bagi penderita yang memiliki penyakit bawaan. Wabah virus ini menyebabkan terjadi pandemi karena telah menyebar keberbagai penjuru dunia, pandemi Covid-19 ini berkemungkinan butuh waktu yang lama untuk berlalu, dan efek dari pandemi ini menghancurkan semua



sektor kehidupan, sehingga mendorong kita untuk mencari solusi serta upaya bisa bertahan serta hidup sehat dimasa pandemi dengan memanfaatkan kandungan sumber daya alam yang ada (Prayudi Syamsuri, Lina Marlina, Sri Usmiati Christina Winarti, Sri Widowati, Setyadjit, 2020). Indonesia kaya akan berbagai sumber daya alam potensial yang mengandung komponen bioaktif yang merupakan metabolit sekunder pada tumbuhan yang bermanfaat bagi kesehatan salah satunya diantaranya adalah senyawa flavonoid (Wang et al., 2020).

Flavonoid, merupakan golongan bahan alami dengan struktur penyusun utama fenolik. Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tumbuh tumbuhan senyawa ini sering ditemukan didalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, kulit kayu, akar, batang, dan bunga. Komponen tersebut memiliki efek menguntungkannya pada kesehatan, dan sangat diperlukan dalam berbagai aplikasi nutraceutical, farmasi, obat dan kosmetik. Hal tersebut terkait dengan sifat antioksidatif, antiinflamasi, antimutagenik dan antikarsinogenik (Panche, Diwan, & Chandra, 2016).

Review ini bertujuan untuk memaparkan pengertian tentang flavonoid, mekanisme kerja flavonoid, fungsi dan aplikasi flavonoid, prediksi flavonoid sebagai senyawa potensial dalam meningkatkan system imun tubuh dan diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi yang dapat meningkatkan wawasan pembaca untuk meningkatkan system imun tubuh di masa pandemic covid 19 dengan memanfaatkan bahan alami yang berada di sekitar kita.

METODOLOGI

Artikel ini mereview beberapa buku dan artikel hasil penelitian yang telah dilakukan dan dilaporkan. Dalam proses pencarian buku dan artikel penulis menggunakan "Google Scholar" sebagai sumber data pencarian, dengan menggunakan kata kunci "Flavonoid". Buku dan artikel yang di review merupakan terbitan 10 tahun terakhir. Terkait dengan pembahasan Flavonoid, Klasifikasi, Mekanisme kerja, Fungsi serta Aplikasi Flavonoid terhadap Sistem Imun Tubuh. Sehingga dari pemaparan review ini didapatkan suatu kesimpulan serta saran untuk penelitian dan aplikasi flavonoid lebih lanjut dalam menghadapi masa pandemic covid-19 maupun yang lainnya.

PEMBAHASAN

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan zat fenolik yang diisolasi dari berbagai tumbuhan vaskular, dengan lebih dari 8000 senyawa diketahui. Pada tumbuhan, flavonoid berfungsi sebagai antioksidan, antimikroba, fotoreseptor, penarik visual, pengusir, makanan, dan untuk penyerap dan filter cahaya. Banyak penelitian menunjukkan bahwa flavonoid menunjukkan aktivitas biologis, termasuk tindakan anti alergi, antivirus, antiinflamasi, dan vasodilatasi (Pietta, 2000).

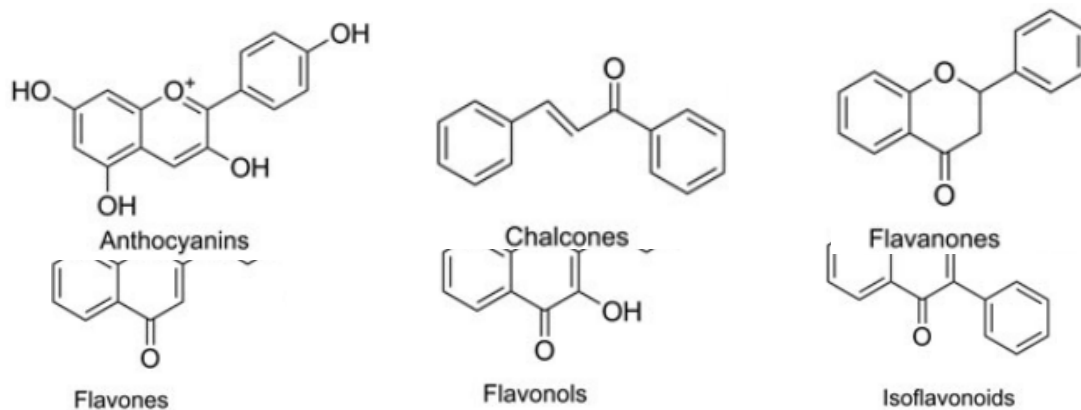
2. Klasifikasi Flavonoid

Flavonoid dapat dibagi lagi menjadi subkelompok yang berbeda flavonoid memberikan efek farmakologis yang menarik sebagai tergantung pada karbon cincin C di mana cincin B. dan t, anti-inflamasi, penurunan lipid darah, kolesterol, tingkat ketidak jenuhan dan antioksidan. Flavanon, juga disebut dihidroflavon, memiliki cincin C

Gambar 1. Flavonoid di mana cincin B.

cincin C jenuh; oleh karena itu, tidak seperti flavon, ganda di posisi 3 cincin C disebut isoflavon. Mereka di ikatan antara posisi 2 dan 3 jenuh dan ini adalah dimana cincin B dihubungkan pada posisi 4 disebut neoflavo, hanya perbedaan struktural antara dua subkelompok flavonoids, sedangkan yang di mana cincin B dihubungkan pada posisi 2 noids. Selama 15 tahun terakhir, jumlah

flavanon yang dimiliki dapat dibagi lagi menjadi beberapa subkelompok di meningkat secara signifikan (Gao, Zu, Wu, Liu, & Du, 2011). dasar fitur struktural cincin C. Subkelompok ini adalah: flavon, flavonol, flavanon, flavanonol, flavanol atau katekin, antosianin dan chalcones **Gambar 1.**(Panche et al., 2016)



Gambar 1. Struktur Dasar Flavonoid dan Beberapa Jenis Turunannya

3. Sumber Flavonoid Alami

Di Indonesia kaya bahan alam yang banyak memiliki kandungan senyawa flavonoid, seperti buah buahan, sayur sayuran, tanaman obat dan lain

sebagainya, Berikut ini sumber **tabel 1** memaparkan beberapa sumber flavonoid

Tabel 1. Sumber Flavonoid

Jenis Flavonoid	Sumber	Referensi
Anthocyanin	Beras Merah, Beras Hitam, Ubi Jalar Unggu,	(Anggraeni, Ramdanawati, & Ayuantika, 2019; Dan, Olahannya, Husna, Novita, & Rohaya, 2013; Noorlaila, Nur Suhadah, Noriham, & Nor Hasanah, 2018; Nurdjanah, Yuliana, Aprisia, & Rangga, 2019; Ramasamy, Mazlan, Ramli, Rasidi, & Manickam, 2016)
Chalcones	Daun Ashitaba, Kayu Secang,	(Adinata, Sudira, & Berata, 2012; Putra, Kusri, & Fachriyah, 2013; Suraini & Enlita, 2015; Widiyanti, 2018)



Flavonones	<i>Penthorum Chinense</i> , <i>Selaginella trichoclada</i> Alsto, <i>Terminthia paniculata</i>	(Guo et al., 2018; Xie et al., 2020; Yang et al., 2019)
Flavones	<i>Citrus</i> , <i>Inonotus baumii</i> , Teh kamomil (<i>Matricaria chamomilla</i>), daun peterseli (<i>Petroselinum crispum</i>), seledri (<i>Apium graveolens</i>) dan bayam (<i>Spinacia oleracea</i>)	(Barreca et al., 2020; Haider et al., 2020; Li et al., 2018; Liu et al., 2020)(Zakaryan, Arabyan, Oo, & Zandi, 2017)
Flavonols	Bunga Rose, Tea, <i>Myrciaria trunciflora</i> , <i>M. jaboticaba</i> , Bawang	(Jeganathan et al., 2016; Quatrin et al., 2019; Ren et al., 2017; Wan et al., 2018)
Isoflavone	Kacang Merah, Kacang Hijau, Kedele, Kulit Kopi	(Maryam, 2016; Ningsih, Siswanto, & Winarsa, 2018; Puspita Sari, 2019; Yulifianti, Muzaiyanah, & Utomo, 2018)

4. Faktor Yang Mempengaruhi System Imun Tubuh

Sistem kekebalan tubuh atau yang sering dikenal sebagai imunologi, yang berasal dari kata "imun" yang berarti kekebalan dan "logos" yang berarti ilmu. Sehingga dapat didefinisikan bahwa Imunologi adalah bidang kajian ilmu yang mempelajari tentang sistem kekebalan tubuh. Sistem Imun tubuh dipengaruhi oleh berbagai macam pengaruh biologis baik dari luar maupun dari dalam tubuh sendiri, dimana tubuh akan melindungi diri dari infeksi, bakteri, virus, parasit, serta menghancurkan dan memusnahkan zat asing lain dari sel tubuh yang sehat sehingga tetap dapat berfungsi sebagaimana mestinya. Sistem imun tubuh dapat di klasifikasikan menjadi 2 yaitu sistem imun bawaan, yang disebut dengan *innate immunity* dan sistem imun spesifik yang disebut sebagai *adaptive immunity*. Sistem imun bawaan, memiliki kecepatan respon yang rendah, namun memiliki memori sebagai komponen pengingat sehingga dapat mengenali jika terjadi kontak selanjutnya. Hal ini dikarenakan pada sistem imun bawaan, Limfosit memiliki berperan

utama. Sedangkan sistem imun adaptif (spesifik) merupakan sistem imun yang melibatkan mekanisme pengenalan spesifik dari golongan patogen atau antigen dengan sistem imun, hal ini dilakukan dengan dikontakannya tubuh dengan golongan diatas (Aripin, 2019).

Faktor yang mempengaruhi sistem imun tubuh terdiri dari 2 hal, factor internal dan factor eksternal dari tubuh.

a) *Faktor Internal tubuh diantaranya disebabkan oleh kelelahan, stress dan nutrisi.*

Selama tubuh mengalami kelelahan dan stress sistem imun mengaktifkan sel-sel imunitas untuk menghasilkan sitokin pro-dan anti-inflamasi, yang menjadi indikator dan mengkoordinasikan pertahanan terhadap berbagai agen infeksi dari golongan patogen atau antigen. Respon sistem imun tubuh yang paling umum terhadap stres adalah tubuh akan melepaskan hormon kortisol ke dalam darah. Kortisol merupakan hormon steroid, peningkatan kadar kortisol dalam darah dapat menekan proses transkripsi sitokin, termasuk IL-1 β , IL-8, IL-6, dan TNF α 2, dalam berbagai jenis sel sebagai respons



terhadap imunostimulan. Efek yang dimunculkan dari proses tersebut dapat memperlemah respon pro-inflamasi dari sistem imun tubuh terhadap patogen sehingga memperbesar resiko terjadinya infeksi pada tubuh (Yasa, 2019).

b) *Faktor Eksternal tubuh diantaranya disebabkan oleh cuaca dan iklim.*

Dalam lingkungan dingin, tubuh lebih cepat melepaskan panas daripada yang dihasilkan, sehingga tubuh akan menggunakan energi yang tersimpan di dalam tubuh, hal tersebut dapat menyebabkan hipotermia. Suhu tubuh yang rendah menyebabkan pembuluh vena dan arteri menyempit dan kekentalan darah meningkat, sehingga dapat meningkatkan frekuensi kerja jantung serta menyebabkan tingginya tekanan kardiovaskular. Jumlah produksi katekolamin akan meningkat, sedangkan konsentrasi kortisol dalam plasma tetap sama atau bahkan menurun dan berdampak pada supresi aktivasi sistem imun tubuh. Suhu lingkungan yang dingin akan memicu aktivasi fagosit mononuklear (makrofag), hal ini berkaitan dengan pelepasan berbagai macam mediator, terutama sitokin dimana berujung pada penurunan aktivitas dalam merespon agen infeksi dari golongan patogen atau antigen.

Sebaliknya suhu tubuh yang tinggi disebabkan cuaca panas dihubungkan dengan peningkatan detak jantung dan pernapasan, serta pada kondisi cuaca yang ekstrim, mampu memicu kerusakan pada otak, jantung, paru-paru, ginjal, dan hati. Pada kondisi paparan cuaca panas berlebih, mampu memicu terjadinya *heat*

stroke pada tubuh. Tingginya suhu tubuh yang disebabkan oleh *heat stroke* berdampak pada perubahan jumlah sel sistem imun tubuh seperti terjadinya leukositosis (+53% hingga +261%), monositosis (+18% hingga +256%), granulositosis (+32% hingga +396%), neutrofilia (+78% hingga +260%), limfopenia (-19% hingga -60%). Limfopenia yang diiringi dengan penurunan konsentrasi sel natural killer (NK) (-60% hingga -80%), sel B (-8% hingga -40%), sel T (-14% hingga -50%), sel T supresor (-40% hingga -60%), dan sel T-helper (-5% hingga -52%). *Heat Stroke* dapat meningkatkan risiko infeksi, disebabkan menurunnya kemampuan sistem kekebalan tubuh (Yasa, 2019).

5. Fungsi dan Aplikasi dalam Meningkatkan System Imun

Flavonoid merupakan salah satu jenis fitonutrien (senyawa kimia yang terdapat pada tumbuhan) yang terkandung hampir di semua buah, sayuran dan tanaman obat. Senyawa ini memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, hal ini dikarenakan berfungsi sebagai antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antimalaria, antimikroba, anti-HIV, antihipertensi dan antistroke, sehingga senyawa ini kembangkan dan diaplikasikan dalam berbagai bidang kesehatan, kosmetik, suplemen dan obat-obatan karena kemampuannya dapat meningkatkan system imun tubuh (Rahayu & Tjitraresmi, 2017)(Sembiring & Manoi, 2016)(Croteau, Kutchan, & Lewis, 2000)

Tabel 2. Fungsi dan Aplikasi Flavonoid dalam Meningkatkan Sitem Imun Tubuh

Jenis Flavonid	Fungsi	Aplikasi	Referensi
Anthocyanin	Memberikan warna oranye, merah, ungu, biru, hingga hitam	Suplemen, Obat, Kosmetik	(Pririska et al, 2018) (Rahayu & Tjitraresmi,



Chalcones	pada tumbuhan tingkat tinggi antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antimalaria, antimikroba, anti-HIV, antihipertensi dan antisroke.	Suplemen, obatan, Vitamin	Obat	2017)(Sembiring & Manoi, 2016) (Li et al., 2018; Rahayu & Tjitraresmi, 2017; Xie et al., 2020; Yang et al., 2019)
Flavonones	antikanker, antiinflamasi, antioksidan, antimalaria.	Suplemen, obatan, Vitamin	Obat	(Dayem, Choi, Kim, & Cho, 2015)(Guo et al., 2018)
Flavones	antimikroba, anti-HIV, antihipertensi dan antisroke	Suplemen, obatan, Vitamin	Obat	(Barreca et al., 2020; Haider et al., 2020)
Flavonols	antiinflamasi, antioksidan, antimalaria, antimikroba, anti-HIV, antihipertensi	Suplemen, obatan, Vitamin	Obat	(Jeganathan et al., 2016; Quatrin et al., 2019; Ren et al., 2017; Wan et al., 2018)
Isoflavone	Antioksidan	Suplemen, obatan, Vitamin	Obat	(Astuti, 2008; Bintari, 2015; Maryam, 2016; Puspita Sari, 2019)

6. Aktifitas Kerja Flavonoid sebagai Antivirus

Beberapa penelitian terkait dengan aktifitas flavonoid sebagai antivirus, diantaranya menurut (Paredes, Alzuru, Mendez, & Rodríguez-Ortega, 2003) Naringenin, yang termasuk dalam kelas flavanon, telah terbukti mengurangi replikasi strain neurovirulen dari virus Sindbis secara in vitro. Naringenin juga mampu memblokir pembentukan partikel HCV intraseluler dan pengobatan jangka panjang menyebabkan penurunan 1,4 log HCV (Goldwasser et al., 2011)(Khachatoorian et al., 2012).

Ekstrak organik dan air dari tanaman Asteraceae dengan apigenin salah satu jenis Flavons sebagai senyawa utama ditemukan aktif melawan HSV-1, poliovirus tipe 2 dan virus hepatitis C

(HCV) (Depeursinge et al., 2010; Visintini Jaime et al., 2013). Apigenin yang diisolasi dari selasih (*Ocimum basilicum*) menunjukkan aktivitas antivirus yang kuat terhadap adenovirus (ADV) dan virus hepatitis B secara in vitro (Chiang, Ng, Cheng, Chiang, & Lin, 2005).

Quercetin merupakan salah satu jenis Flavonols juga menunjukkan aktivitas antivirus yang bergantung pada dosis terhadap virus polio tipe 1, HSV-1, HSV-2, dan virus pernapasan syncytial (RSV) dalam kultur sel (Kang et al., 2004)(Lyu, Rhim, & Park, 2005). *Epimedium koreanum* Nakai, yang mengandung quercetin sebagai komponen aktif utama, telah terbukti menginduksi sekresi IFN tipe I, mengurangi replikasi HSV, Newcastle



disease virus (NDV), vesicular stomatitis virus (VSV) in vitro, serta influenza Sebuah subtipe (H₁N₁, H₅N₂, H₇N₃ dan H₉N₂) in vivo (Cho et al., 2015)

Epigallo Catechin Gallate (EGCG) adalah turunan dari katekin yang merupakan golongan Flavan, dapat merusak sifat fisik dari dinding sel virus influenza, sehingga dapat mengakibatkan penghambatan hemifusi antara virus influenza dan membran sel (Kim et al., 2013). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa modifikasi posisi 3-hidroksil berpengaruh signifikan terhadap aktivitas antivirus. Turunan katekin yang mengandung rantai karbon pada posisi 3-hidroksil menunjukkan aktivitas anti-influenza yang kuat secara in vitro dan in vivo (Song et al., 2007)

7. Penelitian dan Pengembangan di Masa Depan

Banyak manfaat yang dimiliki flavonoid untuk kesehatan, ketersediaannya yang cukup banyak dalam makanan kita sehari-hari, namun banyak tantangan ke depan bagi para peneliti sebelum senyawa tersebut dapat diterapkan sebagai senyawa terapeutik, tentu harus ada pengaturan secara klinis. Asupan turunan metabolik skunder berupa senyawa flavonoid ini dari berbagai sumber makanan menyebabkan perbedaan yang relatif besar dalam jumlah yang diserap dan dimanfaatkan oleh manusia (Landete, 2012).

Yang menjadi catatan bagi kita adalah ketersediaan hayati flavonoid sangat melimpah namun cara untuk memperoleh senyawa tersebut dari bahan dasarnya perlu ditingkatkan dan dikembangkan, baik dalam segi metodologi penelitian atau yang lainnya, karena dalam proses isolasi senyawa tersebut yang menjadi sangat penting adalah senyawa tidak mengalami

kerusakan atau kontaminasi sehingga tidak mengurangi khasiat senyawa tersebut namun dipertahankan atau ditingkatkan. Seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Dayem dkk Isorhamnetin adalah flavonol termetilasi yang berasal dari struktur quercetin. Mereka menyelidiki potensi antivirus isorhamnetin terhadap virus influenza A H₁N₁ dan menemukan bahwa kelompok metil pada cincin B meningkatkan aktivitas antivirusnya dibandingkan dengan flavonoid lain yang diuji. Kemanjuran isorhamnetin terhadap virus influenza juga ditunjukkan ketika model in vivo dan in ovo diuji (Dayem et al., 2015).

Dengan ketersediaan jumlah hayati yang begitu melimpah, pasti akan memberukan dampak positif dan dari jenis flavonoid yang ada tentu akan memberikan efek biologis yang berbeda dari masing-masingnya. Oleh karena itu, selain menemukan potensi tersembunyi dari flavonoid, para ilmuwan diharapkan juga dapat mengidentifikasi serta cara-cara untuk meningkatkan jumlah ketersediaan flavonoid yang dapat digunakan untuk manfaat kesehatan manusia terutama pada masa pandemic Covid-19 ini.

KESIMPULAN

Senyawa flavonoid yang berasal dari alam telah menjadi pusat perhatian di kalangan peneliti yang bekerja di berbagai bidang, termasuk yang terkait dengan pengembangan obat antivirus, hal ini dikarenakan ketersediaannya yang melimpah dan efek samping yang kecil. Flavonoid banyak ditemukan dalam makanan kita sehari-hari dapat berupa buah, sayuran dan tanaman obat, telah secara aktif dipelajari sebagai pilihan terapi potensial melawan virus. Diketahui bahwa flavonoid memiliki potensi yang



sangat besar sehingga dapat direkomendasikan untuk konsumsi harian untuk meningkatkan system imun dalam rangka mencegah dan mengobati, berbagai penyakit mulai dari penyakit menular yang disebabkan oleh virus, hingga penyakit degeneratif.

DAFTAR PUSTAKA

- Adinata, M. O., Sudira, I. W., & Berata, I. K. (2012). Efek Ekstrak Daun Ashitaba (*Angelica keiskei*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Jantan. *Buletin Veteriner Udayana*, 4(2), 55–62.
- Anggraeni, V. J., Ramdanawati, L., & Ayuantika, W. (2019). Optimization of Total Anthocyanin Extraction from Brown Rice (*Oryza nivara*). *Journal of Physics: Conference Series*, 1338(1), 0–5. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1338/1/012006>
- Aripin, I. (2019). Pendidikan nilai pada materi konsep sistem imun. *Jurnal Bio Educatio*, 4(1), 01–11. Retrieved from <https://www.jurnal.unma.ac.id/index.php/BE/article/viewFile/1297/1207>
- Astuti, S. (2008). Isoflavon Kedelai Dan Potensinya Sebagai Penangkap Radikal Bebas. *Jurnal Teknologi Industri Dan Hasil Pertanian*, 13(2), 126–136.
- Barreca, D., Mandalari, G., Calderaro, A., Smeriglio, A., Trombetta, D., Felice, M. R., & Gattuso, G. (2020). Citrus flavones: An update on sources, biological functions, and health promoting properties. *Plants*, 9(3), 1–23. <https://doi.org/10.3390/plants9030288>
- Bintari, S. H. (2015). The Effects of Isoflavone on Antioxidant Status in the Serum of Rats DMBA-Induced Breast Cancer and Treated With Tempe. In *1st UNNES INTERNATIONAL CONFERENCE on Research Inovation dan Commercialitation for Better Life 2015* (p. 225). Retrieved from <http://conf.unnes.ac.id/index.php/uicric/uicric2015>
- Chiang, L. C., Ng, L. T., Cheng, P. W., Chiang, W., & Lin, C. C. (2005). Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 32(10), 811–816. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04270.x>
- Cho, W. K., Weeratunga, P., Lee, B. H., Park, J. S., Kim, C. J., Ma, J. Y., & Lee, J. S. (2015). Epimedium koreanum nakai displays broad spectrum of antiviral activity in vitro and in vivo by inducing cellular antiviral state. *Viruses*, 7(1), 352–377. <https://doi.org/10.3390/v7010352>
- Croteau, R., Kutchan, T. M., & Lewis, N. G. (2000). Secondary metabolites - Chap 24 (Buchanan, Biochem & Mol Biol of Plants 2000), 1250–1318.
- Dan, S., Olahannya, P., Husna, N. El, Novita, M., & Rohaya, S. (2013). Kandungan Antosianin dan Aktivitas Antioksidan Ubi Jalar Ungu Segar dan Produk Olahannya. *Jurnal Agritech*, 33(03), 296–302. <https://doi.org/10.22146/agritech.9551>
- Dayem, A. A., Choi, H. Y., Kim, Y. B., & Cho, S. G. (2015). Antiviral effect of methylated flavonol isorhamnetin against influenza. *PLoS ONE*, 10(3), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>



- 0121610
Depeursinge, A., Racoceanu, D., Iavindrasana, J., Cohen, G., Platon, A., Poletti, P.-A., & Muller, H. (2010). Fusing Visual and Clinical Information for Lung Tissue Classification in HRCT Data. *Artificial Intelligence in Medicine*, 229, ARTMED1118. <https://doi.org/10.1016/j>
- Gao, L., Zu, M., Wu, S., Liu, A. L., & Du, G. H. (2011). 3D QSAR and docking study of flavone derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(19), 5964–5970. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.071>
- Goldwasser, J., Cohen, P. Y., Lin, W., Kitsberg, D., Balaguer, P., Polyak, S. J., ... Nahmias, Y. (2011). Naringenin inhibits the assembly and long-term production of infectious hepatitis C virus particles through a PPAR-mediated mechanism. *Journal of Hepatology*, 55(5), 963–971. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.011>
- Guo, W. W., Wang, X., Chen, X. Q., Ba, Y. Y., Zhang, N., Xu, R. R., ... Wu, X. (2018). Flavonones from *Penthorum chinense* ameliorate hepatic steatosis by activating the SIRT1/AMPK pathway in HepG2 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms19092555>
- Haider, W., Ma, J., Hou, X. M., Wei, M. Y., Zheng, J. Y., & Shao, C. L. (2020). Natural Flavones and their Preliminary Structure–Antifouling Activity Relationship. *Chemistry of Natural Compounds*, 56(2), 334–337. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03023-0>
- Jeganathan, B., Punyasiri, P. A. N., Kottawa-Arachchi, J. D., Ranatunga, M. A. B., Abeysinghe, I. S. B., Gunasekare, M. T. K., & Bandara, B. M. R. (2016). Genetic variation of flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in the Sri Lankan tea (*Camellia sinensis* L.) and their health-promoting aspects. *International Journal of Food Science*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6057434>
- Kang, B. K., Lee, J. S., Chon, S. K., Jeong, S. Y., Yuk, S. H., Khang, G., ... Cho, S. H. (2004). Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, 274(1–2), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.12.028>
- Khachatoorian, R., Arumugaswami, V., Raychaudhuri, S., Yeh, G. K., Maloney, E. M., Wang, J., ... French, S. W. (2012). Divergent antiviral effects of bioflavonoids on the hepatitis C virus life cycle. *Virology*, 433(2), 346–355. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2012.08.029>
- Kim, M., Kim, S. Y., Lee, H. W., Shin, J. S., Kim, P., Jung, Y. S., ... Lee, C. K. (2013). Inhibition of influenza virus internalization by (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Antiviral Research*, 100(2), 460–472. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.002>
- Landete, J. M. (2012). Updated Knowledge about Polyphenols:



- Functions, Bioavailability, Metabolism, and Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 52(10), 936–948. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.513779>
- Li, H., Jiao, X., Zhou, W., Sun, Y., Liu, W., Lin, W., ... Zhu, H. (2018). Enhanced production of total flavones from *Inonotus baumii* by multiple strategies. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 48(2), 103–112. <https://doi.org/10.1080/10826068.2017.1365248>
- Liu, X., Zhao, C., Gong, Q., Wang, Y., Cao, J., Li, X., ... Sun, C. (2020). Characterization of a caffeoyl-CoA O-methyltransferase-like enzyme involved in biosynthesis of polymethoxylated flavones in *Citrus reticulata*. *Journal of Experimental Botany*, 71(10), 3066–3079. <https://doi.org/10.1093/jxb/eraa083>
- Lyu, S. Y., Rhim, J. Y., & Park, W. B. (2005). Antiherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in vitro. *Archives of Pharmacal Research*, 28(11), 1293–1301. <https://doi.org/10.1007/BF02978215>
- Maryam, S. (2016). Komponen Isoflavon Tempe Kacang Merah (*Phaseolus Vulgaris* L) pada Berbagai Lama Fermentasi. *Prosiding Seminar Nasional MIPA*, 363–368.
- Ningsih, T. E., Siswanto, S., & Winarsa, R. (2018). Aktivitas Antioksidan Kedelai Edamame Hasil Fermentasi Kultur Campuran oleh *Rhizopus oligosporus* dan *Bacillus subtilis*. *Berkala Sainstek*, 6(1), 17. <https://doi.org/10.19184/bst.v6i1.7556>
- Noorlaila, A., Nur Suhadah, N., Noriham, A., & Nor Hasanah, H. (2018). Total anthocyanin content and antioxidant activities of pigmented black rice (*Oryza sativa* l. japonica) subjected to soaking and boiling. *Jurnal Teknologi*, 80(3), 137–143. <https://doi.org/10.11113/jt.v80.11135>
- Nurdjanah, S., Yuliana, N., Aprisia, D., & Rangga, A. (2019). Penghambatan Aktivitas Enzim A - Glukosidase. *Biopropal Industri*, 10(2), 83–94.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Paredes, A., Alzuru, M., Mendez, J., & Rodríguez-Ortega, M. (2003). Anti-Sindbis activity of flavanones hesperetin and naringenin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(1), 108–109. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.108>
- Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042. <https://doi.org/10.1021/np9904509>
- Prayudi Syamsuri, Lina Marlina, Sri Usmiati Christina Winarti, Sri Widowati, Setyadjit, S. Y. (2020). *Bahan Pangan Potensial untuk Anti Virus dan Imun Booster. Bahan Pangan Potensial untuk Anti Virus dan Imun Booster*. Retrieved from www.pascapanen.litbang.pertanian.go.id
- Pririska et al. (2018). Antosianin dan Pemanfaatannya. *Cakra Kimia Indonesia*, 6(2), 79–97.
- Puspita Sari, R. D. (2019). Pemanfaatan Isoflavon Dengan Bahan Dasar Kulit Kopi Robusta Dengan Penanda BMD (Bone Marrow



- Density) Pada Wanita Peri/Post Menopause. *Biomedical Journal of Indonesia: Jurnal Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 5(3), 100–105.
- Putra, B. R. S., Kusriani, D., & Fachriyah, E. (2013). Isolasi Senyawa Antioksidan dari Fraksi Etil Asetat Daun Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.). *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 16(3), 69–72. <https://doi.org/10.14710/jksa.16.3.69-72>
- Quatrin, A., Pauletto, R., Maurer, L. H., Minuzzi, N., Nichelle, S. M., Carvalho, J. F. C., ... Emanuelli, T. (2019). Characterization and quantification of tannins, flavonols, anthocyanins and matrix-bound polyphenols from jaboticaba fruit peel: A comparison between *Myrciaria trunciflora* and *M. jaboticaba*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 78, 59–74. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.01.018>
- Rahayu, A. U., & Tjitraresmi, A. (2017). Aktivitas Farmakologi dari Senyawa Kalkon dan Derivatnya. *Farmaka*, 15(1), 1–4.
- Ramasamy, S., Mazlan, N. A., Ramli, N. A., Rasidi, W. N. A., & Manickam, S. (2016). Bioactivity and stability studies of anthocyanin-Containing extracts from *Garcinia mangostana* L. And *Etilingera elatior* Jack. *Sains Malaysiana*, 45(4), 559–565.
- Ren, F., Reilly, K., Kerry, J. P., Gaffney, M., Hossain, M., & Rai, D. K. (2017). Higher Antioxidant Activity, Total Flavonols, and Specific Quercetin Glucosides in Two Different Onion (*Allium cepa* L.) Varieties Grown under Organic Production: Results from a 6-Year Field Study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(25), 5122–5132. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01352>
- Sembiring, B. B., & Manoi, F. (2016). Identifikasi Mutu Tanaman Ashitaba. *Buletin Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat*, 22(2), 177–185. <https://doi.org/10.21082/bullittro.v22n2.2011.p>
- Song, J. M., Park, K. D., Lee, K. H., Byun, Y. H., Park, J. H., Kim, S. H., ... Seong, B. L. (2007). Biological evaluation of anti-influenza viral activity of semi-synthetic catechin derivatives. *Antiviral Research*, 76(2), 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.07.001>
- Suraini, & Enlita. (2015). Uji Potensi Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia Sappan* L.I) Dalam Menghambat Pertumbuhan Jamur *Candida Albicans*. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 2(4), 47–56.
- Visintini Jaime, M. F., Redko, F., Muschiatti, L. V., Campos, R. H., Martino, V. S., & Cavallaro, L. V. (2013). In vitro antiviral activity of plant extracts from Asteraceae medicinal plants. *Virology Journal*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-245>
- Wan, H., Yu, C., Han, Y., Guo, X., Ahmad, S., Tang, A., ... Zhang, Q. (2018). Flavonols and Carotenoids in Yellow Petals of Rose Cultivar (*Rosa 'Sun City'*): A Possible Rich Source of Bioactive Compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(16), 4171–4181. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01509>



- Wang, L., Song, J., Liu, A., Xiao, B., Li, S., Wen, Z., ... Du, G. (2020). Research Progress of the Antiviral Bioactivities of Natural Flavonoids. *Natural Products and Bioprospecting*, 10(5), 271–283. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00257-x>
- Widiasari, S. (2018). Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzym Oleh Flavonoid Pada Hipertensi Inhibition Angiotensin Converting Enzym Mechanism By Flavonoid in Hypertension, 1(2), 30–44.
- Xie, Y., Yao, X. C., Tan, L. H., Long, H. P., Xu, P. S., Li, J., & Tan, G. S. (2020). Trichocladabiflavone A, a chalcone-flavonone type biflavonoid from *Selaginella trichoclada* Alsto. *Natural Product Research*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1817920>
- Yang, T. H., Yan, D. X., Huang, X. Y., Hou, B., Ma, Y. B., Peng, H., ... Geng, C. A. (2019). Termipaniculatonones A-F, chalcone-flavonone heterodimers from *Terminthia paniculata*, and their protective effects on hyperuricemia and acute gouty arthritis. *Phytochemistry*, 164(December 2018), 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.05.019>
- Yasa, P. W. S. (2019). Faktor-faktor yang mempengaruhi Sistem Imun Wisatawan. *Asia Book Registry*, 27–37. Retrieved from <https://bookregistry.asia/book/index.php/abr/article/download/5/5>
- Yulifianti, R., Muzaiyanah, S., & Utomo, J. S. (2018). Kedelai sebagai Bahan Pangan Kaya Isoflavon. *Buletin Palawija*, 16(2), 84. <https://doi.org/10.21082/bulpa.v16n2.2018.p84-93>
- Zakaryan, H., Arabyan, E., Oo, A., & Zandi, K. (2017). Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Archives of Virology*, 162(9), 2539–2551. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3417-y>