

Flavonoid dalam Pencegahan Gagal Ginjal Akibat Stres Oksidatif

Muhammad Ashhabul Kahfi Mathar,* Ni Made Linawati,**
Ida Ayu Ika Wahyuniari,** I Gusti Ayu Widiarti***

*Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar, Indonesia

**Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Indonesia

***Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Indonesia

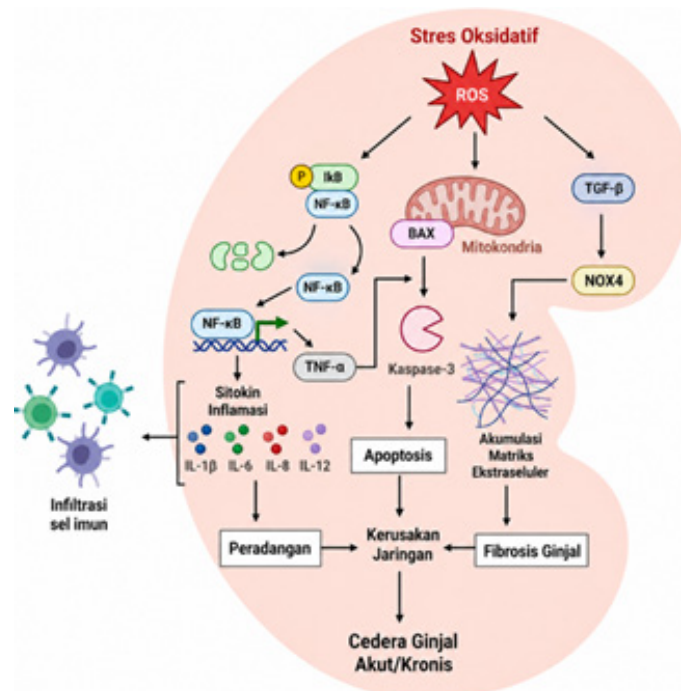
Pendahuluan

Gagal ginjal merupakan masalah kesehatan yang terus meningkat di dunia, mencakup cedera ginjal akut dan penyakit ginjal kronik (PGK). PGK merupakan masalah kesehatan global dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) berperan besar dalam patogenesis PGK melalui inflamasi dan fibrosis ginjal.¹ Studi epidemiologi akhir-akhir ini mengaitkan diet kaya flavonoid dengan tingkat kejadian penyakit ginjal.² Flavonoid adalah senyawa fenilkroman turunan tanaman yang terdiri atas berbagai subkelas, seperti flavon, flavanol, isoflavon, antosianin, flavon-3-ols, dan flavanon. Flavonoid merupakan kelompok senyawa alami terbesar ketiga setelah terpenoid dan alkaloid, serta berperan melindungi tubuh dari stres oksidatif dan peradangan.³ Senyawa fenolik seperti asam fenolik, flavonoid, dan proantosianidin banyak terdapat pada tumbuhan sebagai mekanisme pertahanan terhadap stres biotik dan abiotik. Konsumsi makanan kaya polifenol, seperti buah, sayur, biji-bi-

jian, rempah, dan herba, diketahui dapat menurunkan risiko berbagai penyakit kronis dan degeneratif yang berkaitan dengan stres oksidatif.⁴

Flavonoid masuk ke tubuh dalam bentuk glikosida dan non-glikosilasi, dimana flavonoid glikosida memiliki aktivitas biologis lebih tinggi. Sebagian flavonoid yang tidak diserap akan mencapai usus besar dan diuraikan oleh mikrobioma melalui hidrolisis, fermentasi, dan katabolisme menjadi molekul kecil yang lebih mudah diserap.⁵ Konjugasi dalam metabolisme flavonoid dapat mengubah sifatnya, seperti ukuran atau massa, muatan, dan hidrofobisitas. Perubahan ini juga memengaruhi laju ekskresi melalui ginjal dan hati, serta waktu retensi dalam plasma darah.⁶

Peradangan merupakan respons biologis kompleks yang dikendalikan oleh berbagai jalur pensinyalan seperti *Toll-like receptors* (TLRs), *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), dan *Nuclear Factor Kappa-Light Chain Enhancer of Activated B cells* (NF-κB). Jalur NF-κB berperan penting da-



Gambar 1. Stres Oksidatif dan Inflamasi pada Ginjal

Sumber: Aburaf S, et al. Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation. Biology (Basel). 2022.

lam mengatur gen-gen peradangan, termasuk COX-2 dan sitokin, yang memicu aktivasi sel endotel. Proses ini kemudian menarik neutrofil ke lokasi peradangan dan menyebabkan pelepasan mediator seperti Prostaglandin E2 (PGE2), sitokin, ROS, dan histamin yang berkontribusi pada terjadinya peradangan dan nyeri.⁷

ROS dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) adalah molekul oksidatif yang berperan penting dalam fungsi normal dan kondisi penyakit. Pada keadaan normal, keduanya berfungsi sebagai produk metabolisme dan sinyal sel, sedangkan pada kondisi patologis jumlahnya meningkat akibat aktivitas sel inflamasi seperti neutrofil dan makrofag. ROS/RNS memengaruhi respons imun melalui berbagai jalur pensinyalan, termasuk NRF2, p38 MAP kinase, dan NF-κB, serta berperan dalam aktivasi sel T, presentasi antigen, dan regulasi metabolisme sel T CD4⁺. Jalur NF-κB sendiri menjadi pengatur utama inflamasi dengan mengendalikan ekspresi gen proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, dan TNF, serta gen terkait keseimbangan oksidatif.⁸

Gambaran Umum – Stress Oksidatif

Stres oksidatif terjadi ketika produksi ROS melebihi kemampuan antioksidan sel untuk menetralkannya. Kondisi ini sering dipicu oleh sel fagosit dalam proses peradangan, terutama saat sel bergerak ke lokasi infeksi melalui kemotaksis dan melakukan

fagositosis. Aktivitas tersebut meningkatkan konsumsi oksigen secara drastis (peningkatan stres oksidatif), yang kemudian menghasilkan ROS seperti superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida.⁹ Sel-sel imun seperti makrofag dan neutrofil saat melawan infeksi juga menghasilkan RNS. Nitrat oksida (NO) yang diproduksi oleh enzim iNOS dapat berperan ganda membantu proses inflamasi, tetapi juga dapat bereaksi dengan superoksida membentuk senyawa berbahaya seperti peroksinitrit (ONOO⁻).³ Kelebihan produksi ROS dapat menyebabkan berbagai penyakit kronis, termasuk penyakit ginjal, dengan peran penting enzim NADPH oksidase (Nox)-4. Stres oksidatif juga diketahui berkontribusi pada perkembangan penyakit seperti kanker dan penyakit jantung. Karena itu, senyawa flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dianggap penting dalam terapi peradangan untuk membantu mengurangi dampak negatif stres oksidatif.¹⁰

Stess Oksidatif pada Ginjal

Endotelium berperan penting dalam menjaga fungsi normal ginjal dengan bertindak sebagai penghalang semiselektif yang mengatur pertukaran zat antara darah dan jaringan. Namun, karena mudah terkena stres oksidatif, endotel vaskular rentan mengalami kerusakan yang dapat memicu berbagai gangguan, termasuk penyakit ginjal.¹¹ Endotelium berfungsi penting dalam menghasilkan NO,

yaitu molekul yang berperan dalam berbagai proses biologis seperti vasodilatasi melalui cGMP, serta respons inflamasi dan imun. NO dibentuk dari arginin oleh *enzim nitric oxide synthase* (NOS) yang memiliki beberapa jenis, yaitu iNOS, cNOS, nNOS, dan eNOS. Di ginjal, cNOS terdapat pada pembuluh darah, glomeruli, dan tubulus, sedangkan eNOS terutama berada pada endotelium pembuluh darah.¹²

Dalam kondisi stres oksidatif, ROS dihasilkan dari berbagai sumber, termasuk mitokondria dan sitoplasma. Peningkatan kadar ROS ini mengaktifkan jalur NF- κ B, yang menginduksi respons proinflamasi melalui sekresi sitokin seperti IL-1 β dan TNF- α . Akibatnya, terjadi infiltrasi leukosit dan peningkatan stres oksidatif tambahan yang memperburuk kondisi ginjal. ROS juga mengubah rasio Bax/Bcl2 di membran mitokondria, memicu apoptosis melalui aktivasi caspase-3.¹³ Data terbaru menunjukkan bahwa pensinyalan TGF- β meningkatkan produksi prekursor endotelin pada podosit dan ekspresi reseptor endotelin pada endotel glomerulus. Interaksi endotelin-reseptornya menyebabkan disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan kerusakan DNA mitokondria pada endotel glomerulus sebelum terjadi cedera podosit. Penggunaan antagonis endotelin-1 atau antioksidan mitokondria terbukti dapat mengurangi disfungsi endotel dan penipisan podosit.¹⁴

Penanda Inflamasi pada Ginjal

Jalur pensinyalan TLR berperan penting dalam terjadinya cedera ginjal akut karena aktivasi TLR dapat memicu produksi sitokin inflamasi yang memperparah kerusakan ginjal. Secara khusus, TLR2 meningkatkan respons peradangan dengan memengaruhi infiltrasi neutrofil serta meningkatkan produksi kemokin dan TGF- β di ginjal.¹⁵

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin yang bersifat immunosupresif dan berperan penting pada AKI. Selain menekan respons imun, IL-10 juga dapat merangsang proliferasi sel mesangial serta meningkatkan produksi berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, dan kemokin, yang pada kondisi tertentu dapat berkontribusi pada perkembangan gagal ginjal.¹⁶

IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam respons fase akut tubuh terhadap gangguan fisiologis. Kadar IL-6 dalam urin dapat digunakan sebagai biomarker dini untuk mendeteksi AKI akibat nekrosis tubular akut.¹⁷

NF- κ B adalah faktor transkripsi yang berperan dalam proses peradangan dan dapat memengaruhi stres oksidatif baik sebagai antioksidan maupun prooksidan pada kondisi inflamasi kronis. Peningkatan TNF- α juga berhubungan dengan gagal ginjal, karena berperan dalam cedera ginjal akibat asam lemak melalui peningkatan stres oksidatif.¹⁸

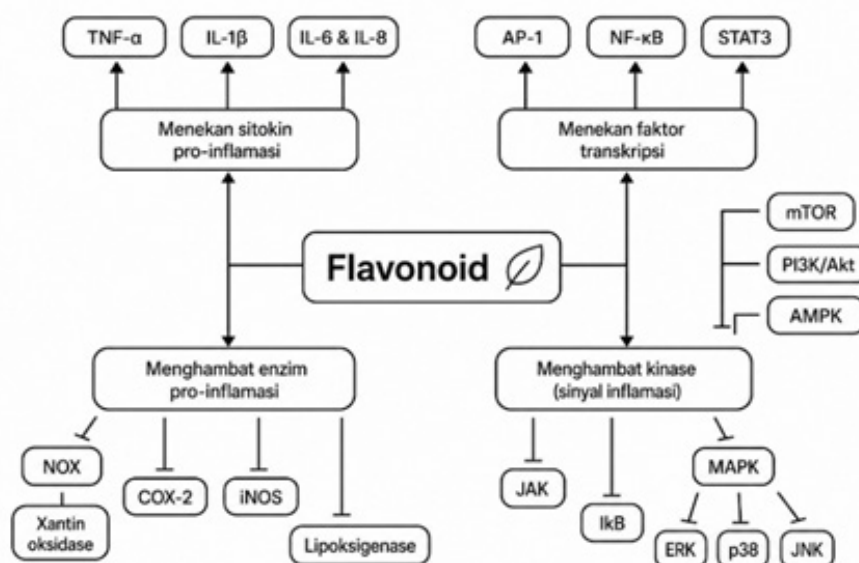
IL-1 β yang telah aktif berikatan dengan reseptor IL-1R pada sel ginjal dan berperan dalam proses inflamasi melalui kompleks inflammasome-IL-1 β -IL-1R, yang berkontribusi pada peradangan serta perkembangan gagal ginjal. Peningkatan IL-1 β juga berkaitan dengan cedera ginjal akibat iskemia-reperfusi (I/R) yang dapat menyebabkan disfungsi ginjal. Secara keseluruhan, pemahaman jalur ini penting untuk pengembangan terapi baru dalam penanganan AKI.¹⁹

Efek Nefroprotektif dari Flavonoid

Hipertensi arteri, stres oksidatif, peradangan, dan gangguan pembuluh darah dapat memengaruhi kesehatan ginjal. Flavonoid memiliki efek perlindungan ginjal melalui berbagai mekanisme, termasuk bekerja langsung pada jaringan ginjal dan memengaruhi jalur sinyal yang terlibat dalam cedera ginjal. Penelitian menunjukkan flavonoid dapat membantu melindungi ginjal pada kondisi seperti glomerulonefritis, nefropati diabetik, dan kerusakan ginjal akibat bahan kimia, serta mengurangi oksidasi LDL yang dipicu oleh stres oksidatif.²⁰

Flavonoid bekerja sebagai antiinflamasi melalui supresi jalur NF- κ B. Dengan menghambat degradasi dan fosforilasi *inhibitor kappa B kinase* (I κ B), flavonoid mencegah ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF α . 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.²¹

Flavonoid berperan dalam mengaktifkan jalur NRF2 yang penting untuk detoksifikasi dan pengurangan ROS, sehingga membantu mencegah kerusakan sel dan jaringan. Selain itu, flavonoid juga bersifat anti-apoptosis dengan meningkatkan kadar Bcl2, menurunkan rasio Bax/Bcl2, dan pada akhirnya menghambat terjadinya apoptosis.²²



Gambar 2. Mekanisme Kerja Flavonoid pada Inflamasi

Efek Anti-inflamasi dan Antioksidan

Flavonoid adalah antioksidan kuat yang juga bersifat anti-inflamasi. Senyawa ini mengaktifkan jalur NRF2/ARE untuk meningkatkan produksi protein antioksidan serta menekan molekul peradangan seperti MCP-1 dan VCAM-1, sehingga mengurangi adhesi monosit pada endotel dan mencegah pembentukan plak aterosklerosis.²³ Secara keseluruhan, flavonoid memiliki efek anti-inflamasi dan antioksidan yang membantu melindungi ginjal, memperbaiki fibrosis ginjal, serta mengurangi kerusakan jaringan. Oleh karena itu, konsumsi flavonoid melalui pola makan sehat penting untuk menjaga kesehatan ginjal dan mencegah gangguan terkait.

Efek Flavonoid dalam Perubahan Histopatologi pada Ginjal

Stres oksidatif memengaruhi hampir seluruh fungsi ginjal, mulai dari pembuluh darah dan hemodinamika, filtrasi glomerulus, hingga reabsorpsi dan sekresi di tubulus. Kondisi ini mengganggu proses normal ginjal dan mengaktifkan jalur yang merusak sel, seperti apoptosis dan nekrosis, serta mengubah ekspresi gen. Akibatnya, terjadi kerusakan jaringan, peningkatan fibrosis, dan penurunan fungsi ginjal.²⁴

Pemeriksaan histologis menunjukkan bahwa gentamisin menyebabkan kerusakan ginjal seperti hilangnya sel glomerulus dan tubulus, pelebaran tubulus, deformasi ruang Bowman, kongesti vaskular, dan atrofi sel epitel. Namun, senyawa polifenol dan flavonoid

dapat mengurangi nefrotoksisitas ini dengan meningkatkan enzim antioksidan, menurunkan peroksidasi lipid, menangkap radikal bebas, serta memperbaiki struktur jaringan ginjal.¹³

Pendekatan terapi yang menargetkan stres oksidatif dengan memanfaatkan antioksidan berpotensi menjadi strategi efektif untuk mengatasi kerusakan ginjal. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanismenya secara mendalam dan mengembangkan terapi yang lebih optimal dalam menangani komplikasi akibat stres oksidatif pada ginjal.

Kesimpulan

Flavonoid berpotensi sebagai agen nefroprotektif karena memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi yang mampu meningkatkan pertahanan antioksidan tubuh, menekan ROS, serta mengaktifkan jalur NRF2 dan AMPK untuk menjaga fungsi sel ginjal. Selain itu, flavonoid juga menurunkan mediator inflamasi dan enzim proinflamasi penyebab kerusakan ginjal, sehingga berpotensi digunakan dalam pencegahan dan pengelolaan penyakit ginjal terkait stres oksidatif dan peradangan.

Daftar Pustaka

1. Irazabal MV, Torres VE. Reactive Oxygen Species and Redox Signaling in Chronic Kidney Disease. *Cells*. 2020; 9(6):1342. <https://doi.org/10.3390/cells9061342>.
2. Alsawaf S, Alnuaimi F, Afzal S, Thomas RM, Chelakkot AL, Ramadan WS, et al.

- Plant flavonoids on oxidative stress-mediated kidney inflammation. *Biology*. 2022 Nov 26;11(12):1717.
3. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review. *Molecules*. 2022 May 2;27(9):2901.
4. Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*. 2016 Apr 1;8:33-42.
5. Siahaan JM. Impresi Ekstrak Etanol Buah Labu Siam: Tinjauan Kritis Ekstrak Etanol Buah Labu Siam Stres Oksidatif Tikus Putih Model Diabetes Tipe 2. EDU Publisher; 2020.
6. Perdhana IS, Suzana D. Peran kuersetin terhadap ekspresi Nrf2 pada stres oksidatif akibat penyakit ginjal kronik. *Informatika Kedokteran: Jurnal Ilmiah*. 2019 Dec 30;2(1):27-36.
7. Wirawan W. Uji Ekstrak Etanol Daun Ciplukan Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika: Jurnal Farmasi*. 2018;15(2):124-33.
8. Schwenck J, Mehling R, Thaiss WM, Kramer D, Menendez IG, Öz HH, et al. Temporal dynamics of reactive oxygen and nitrogen species and NF-κB activation during acute and chronic T cell-driven inflammation. *Molecular imaging and biology*. 2020 Jun;22(3):504-14.
9. Aini QK. Pengaruh Ekstrak Tapak Dara (*Catharanthus roseus*) Terhadap Kadar Caspase-3 dan Kadar Interleukin-6 Ginjal pada Keracunan Kadmium (Studi Eksperimental in vivo Mencit Balb/C Jantan Diinduksi Cadmium Clorida). 2024. Available from: <http://repository.unissula.ac.id/id/eprint/33911>
10. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Pechos D, Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int J Mol Sci*. 2019. Jul 29;20(15):3711. doi: 10.3390/ijms20153711
11. Hamshi FM. Hubungan Gambaran Histopatologi Hepar Dengan Kadar Il-10 Serum Setelah Pemberian Hibiscus Sabdariffa Pada Tikus Wistar yang Terinduksi Parasetamol. 2022. Available from: <http://repository.unhas.ac.id/443/id/eprint/1865>
12. Wulandari A. Pengaruh Dosis dan Lama Pemberian Tepung Bit Merah (*Beta vulgaris* L.) terhadap Kadar Asam Urat dan Malondialdehyde (MDA) pada Tikus Model Hiperurisemia. 2022. Available from: <https://digilib.uns.ac.id/dokumen/detail/87451/>
13. Wijayanti E. Penentuan Kadar Flavonoid Total Dan Uji Antioksidan Ekstrak Dan Fraksi N-Heksana-Etil Asetat-Air Kulit Delima Putih (*Punica Granatum* L.) Menggunakan Metode FRAP. *J Med Nusantara*. 2023. <https://doi.org/10.59680/medika.v1i4.627>
14. Ramadhani MR. Potensi Terapi Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum Gratissimum* L.) Terhadap Mencit Model Glomerulonefritis Akut Hasil Induksi Streptokinase Berdasarkan Kadar Mda Ginjal Dan Histopatologi Limpa. 2018. Available from: <https://repository.ub.ac.id/id/eprint/12755>
15. Gultom DW, Setiawan NAPH, Situmeang A, Laia LK, Silitonga PS. Pemanfaatan Ekstra Daun Salam Dan Serai Dalam Pengobatan Diabetes Mellitus Tahun 2021. TRIDARMA: Pengabdian Kepada Masyarakat (PkM). 2021. Available from: <http://ejournal.iocscience.org/index.php/abdimas/article/view/2421>
16. Fauziyah AN, Hermayanti D. Penurunan Stres Oksidatif Setelah Pemberian Ekstrak Biji Jintan Hitam (*Nigella Sativa* L.) Pada Tikus Model Fibrosis Hati. *Saintika Med*. 2018. Available from: <http://ejournal.umm.ac.id/index.php/sainmed/article/view/7265>
17. Lestari MW, Hasanah A. Pengaruh Ekstrak Biji Anggur (*Vitis Vinifera*) Var Alphonso Lavalley Terhadap Fungsi Ginjal Mencit Jantan (*Mus Musculus*) Model Hiperurisemia. *Saintika Medika*. 2018. <https://doi.org/10.22219/sm.v13i1.5447>
18. Norazizah S. Delima (*Punica granatum*) Memperbaiki Kadar Nitric Oxide (NO) pada Berbagai Kondisi Stres Oksidatif. 2021. Available from: <https://repository.unisma.ac.id/handle/123456789/1466>
19. Widiyari S. Mekanisme inhibisi Angiotensin Converting Enzym oleh flavonoid pada hipertensi. *Collab Med J*. 2018. Available from: <http://ojsbimtek.univrab.ac.id/index.php/cmj/article/view/474>
20. Ebert T, Neytchev O, Witas A, Kublickiene K, Stenvinkel P, Shiels PG. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Antioxid Redox Signal*. 2021. Dec 10;35(17):1426-1448. doi: 10.1089/ars.2020.8184
21. Faidiansyah GA. Pengaruh Madu dan Habbatussauda Terhadap Kadar Hemoglobin Studi Eksperimental Tikus Rattus Wistar yang Diinduksi Unilateral Ureteral Obstruction (UUO). 2023. Available from: <http://repository.unissula.ac.id/id/eprint/30682>
22. Askin RI. Pengaruh Pemberian Propolis Terhadap Profil Histopatologi Usus Halus Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Dexamethasone. 2023. Available from: <http://repository.unhas.ac.id/id/eprint/24613/>
23. 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 Jun 29;1(3):98-102.
24. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2016 Jul;25(3):119-46.

