

Peran Flavonoid sebagai Agen Imunomodulator: Potensi Terapeutik dan Mekanisme Aksi

Jasmine Harumi Sabini^{1*},
Rina Priastini Susilowati²,
Monica Puspa Sari³

¹Unit Riset, Publikasi dan PKM, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Flavonoid merupakan kelompok senyawa polifenol yang banyak ditemukan dalam tanaman dan telah lama dikenal memiliki aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian terhadap potensi flavonoid sebagai agen imunomodulator meningkat pesat. Artikel tinjauan ini bertujuan untuk merangkum dan mengevaluasi bukti-bukti ilmiah terkait peran flavonoid dalam modulasi sistem imun, baik bawaan maupun adaptif. Beberapa flavonoid, seperti apigenin, genistein, quercetin, dan naringenin, diketahui dapat menekan produksi sitokin proinflamasi, menghambat aktivasi makrofag, serta mempengaruhi diferensiasi subpopulasi sel T seperti Th1, Th2, Th17, dan Treg. Selain itu, beberapa flavonoid juga terbukti menghambat aktivasi inflammasom dan berpotensi mendorong polaritas makrofag ke arah fenotipe M1 atau M2 sesuai konteks patologis. Meskipun data preklinis menunjukkan hasil yang menjanjikan, tantangan seperti rendahnya bioavailabilitas masih menjadi hambatan utama dalam aplikasi terapeutik. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan potensi klinis flavonoid sebagai agen imunomodulator yang efektif dan aman.

Kata Kunci: bioavailabilitas, flavonoid, imunomodulator, inflamasi, sel imun

The Role of Flavonoids as Immunomodulatory Agents: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action

Corresponding Author : Jasmine Harumi Sabini

Corresponding Email : jasmine.sabini@ukrida.ac.id

Submission date : April 10th, 2025

Revision date : April 15th, 2024

Accepted date : April 25th, 2024

Published date : April 30th, 2024

Copyright (c) 2025 Sabini JH, Susilowati RP, Sari MP



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Flavonoids are a group of polyphenolic compounds widely found in plants and have long been recognized for their biological activities, including antioxidant and anti-inflammatory effects. In recent years, increasing attention has been given to the potential of flavonoids as immunomodulatory agents. This review article aims to summarize and evaluate scientific evidence regarding the role of flavonoids in modulating both innate and adaptive immune responses. Several flavonoids, such as apigenin, genistein, quercetin, and naringenin, have been shown to suppress the production of proinflammatory cytokines, inhibit macrophage activation, and influence the differentiation of T cell subpopulations such as Th1, Th2, Th17, and Treg. In addition, some flavonoids have been found to inhibit inflammasome activation and may promote macrophage polarization toward either the M1 or M2 phenotype depending on the pathological context. Although preclinical data demonstrate promising results, challenges such as low bioavailability remain a major barrier to therapeutic application. Therefore, further research is needed to optimize the clinical potential of flavonoids as effective and safe immunomodulatory agents.

Keywords: bioavailability, flavonoid, immunomodulator, inflammation, immune cell

How to Cite

Sabini JH, Susilowati RP, Sari MP. Peran Flavonoid sebagai Agen Imunomodulator: Potensi Terapeutik dan Mekanisme Aksi . JMedScientiae. 2025;4(1) : 1-7.
Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3710> DOI : <https://doi.org/10.36452/jmedscientiae.v4i1.3710>

Pendahuluan

Sistem imun memiliki peran yang sangat penting dalam menjaga homeostasis tubuh manusia. Fungsi utamanya adalah melindungi tubuh dari serangan patogen, membersihkan sel-sel yang rusak atau abnormal, serta mempertahankan homeostasis jaringan. Ketika sistem imun tidak bekerja secara optimal, baik karena hiperaktivasi maupun karena penurunan fungsi, kondisi ini dapat memicu berbagai gangguan kesehatan. Ketidakseimbangan respons imun tersebut sering dikaitkan dengan munculnya penyakit autoimun, infeksi berkepanjangan, kanker, gangguan metabolik, hingga penyakit peradangan kronis.¹ Dalam beberapa tahun terakhir, konsep imunomodulasi semakin mendapat perhatian sebagai salah satu pendekatan penting untuk mengembalikan keseimbangan sistem imun dan mencegah perkembangan penyakit.

Imunomodulator merupakan senyawa atau agen yang berfungsi untuk mengatur atau memodifikasi satu atau lebih komponen sistem imun, baik melalui peningkatan maupun penekanan aktivitas imun.² Produk alami, terutama yang berasal dari tumbuhan, saat ini menjadi sumber potensial bagi pengembangan senyawa imunomodulator karena dinilai memiliki profil *safety*, tingkat ketersediaan hayati yang memadai, serta mekanisme kerja yang beragam.³⁻⁴ Di antara berbagai senyawa bioaktif tersebut, fitokimia seperti flavonoid, polifenol, alkaloid, terpenoid, dan saponin menunjukkan potensi besar dalam memodulasi respons imun, baik pada sistem imun bawaan maupun adaptif.⁵⁻⁷

Flavonoid merupakan kelompok besar senyawa polifenolik yang terkandung dalam buah-buahan, sayuran, serta herbal, dan telah banyak menarik perhatian dalam dunia penelitian karena memiliki aktivitas imunomodulator, antiinflamasi, serta antioksidan.⁸ Berbagai studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa flavonoid mampu memengaruhi aktivasi sel imun, produksi sitokin, serta mengurangi stres oksidatif. Dengan mekanisme tersebut, flavonoid berkontribusi dalam pencegahan dan pengelolaan berbagai gangguan yang berkaitan dengan disfungsi sistem imun.⁹⁻¹¹

Melihat tingginya angka kejadian penyakit yang melibatkan disfungsi sistem imun, kebutuhan akan agen imunomodulator yang aman, efektif, dan memiliki mekanisme

kerja yang jelas menjadi semakin mendesak. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif potensi senyawa flavonoid sebagai agen imunomodulator, dengan menyoroti efek terapeutik serta mekanisme kerja yang mendasarinya. Secara khusus, tinjauan ini akan membahas tiga hal utama, yaitu: (1) mengeksplorasi sumber dan klasifikasi flavonoid yang memiliki aktivitas imunomodulator; (2) mengulas mekanisme molekul flavonoid dalam memodulasi respons imun bawaan dan adaptif; serta (3) Tantangan translasi ke manusia termasuk bioavailabilitas dan prospeknya.

Flavonoid merupakan sub-kelas dari polifenol yang dapat dikarakterisasi oleh keberadaan dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh jembatan tiga karbon yang membentuk cincin heterosiklik (C ring).¹² Berdasarkan variasi strukturnya, khususnya pada koneksi cincin B dan tingkat oksidasi dari cincin C, flavonoid dapat diklasifikasikan lebih lanjut ke dalam beberapa sub-kelas, yaitu: flavon, flavonol, flavanon, flavanol (atau katekin), isoflavon, dan antosianin.¹³ Lebih dari 5.000 senyawa flavonoid individual telah berhasil diidentifikasi, dan sebagian besar ditemukan dalam bentuk glikosilasi atau terkonjugasi, kecuali flavanol yang umumnya terdapat dalam bentuk aglikon (non-glikosida).^{12,13}

Flavonoid biasanya tidak terdistribusi dengan rata pada tumbuh-tumbuhan di alam. Makanan yang mengandung flavonoid tinggi termasuk teh, buah apel, beri-berian, anggur merah, cokelat, dan produk kedelai. Misalnya, flavanol seperti katekin dan epikatekin banyak terdapat pada teh hijau dan *cocoa*, flavonols seperti *quercetin* terdapat pada bawang bombai dan apel, dan isoflavon seperti genistein dan daidzein secara unik terdapat pada produk kedelai. Beberapa flavonoid juga membentuk struktur polimerik seperti tanin yang dapat dibagi menjadi 3 kelas yaitu: tanin terkondensasi (misalnya, proantosianidin dalam buah beri dan cokelat), tanin turunan (misalnya, theaflavin dan thearubigin dalam teh hitam dan teh oolong), dan tanin yang dapat dihidrolisis (misalnya dalam anggur dan *wine*).¹⁴⁻¹⁶

Makanan yang sudah diproses sangat mempengaruhi kandungan flavonoid. Misalnya, teh hitam dan oolong akan mengalami oksidasi secara enzimatis yang

mengubah flavan-3-ols menjadi tanin kompleks seperti theaflavins dan thearubigins. Memasak dan penyimpanan makanan juga dapat mengurangi kandungan flavonoid dikarenakan ada yang dapat larut dalam air, terpecah karena aktivitas enzimatis, walaupun beberapa bentuk konjugasinya seperti kuercetin dalam bawang bombai dapat tetap stabil setelah dimasak. Faktor-faktor inilah yang dapat mempengaruhi ketersediaan hayati dan bioaktivitas flavonoid dalam makanan.¹³ Tinjauan literatur ini dilakukan dengan tujuan untuk dapat mengkaji lebih jauh tentang manfaat flavonoid sebagai agen imunomodulator, sehingga dapat ditingkatkan manfaat efek terapeutiknya bagi kesehatan tubuh.

Metodologi

Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah utama seperti *PubMed*, *Scopus*, dan *Google Scholar*. Selain itu, sumber lain yang relevan termasuk jurnal-jurnal khusus dalam pengembangan pemanfaatan flavonoid sebagai agen imunomodulator, dan publikasi dari konferensi terkait. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi "Flavonoid", "Immunomodulator agents", "Therapeutics effects", "Flavonoid mode of action" dan "Flavonoid advantage for health". Kombinasi dari kata kunci ini digunakan untuk memastikan cakupan pencarian yang komprehensif. Kriteria inklusi terdiri artikel yang dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir, penelitian yang membahas inovasi dalam pemanfaatan flavonoid sebagai agen imunomodulator, artikel yang mencakup uji klinis, penelitian berbasis populasi, dan meta-analisis. Adapun kriteria eksklusi meliputi studi yang tidak relevan dengan topik flavonoid sebagai agen imunomodulator. Artikel yang tidak memiliki data primer atau hanya berupa editorial tanpa tinjauan literatur yang mendalam, publikasi yang tidak tersedia dalam teks penuh atau tidak dapat diakses melalui basis data yang digunakan. Kemudian dari kriteria inklusi dan eksklusi tersebut ditemukan 36 jurnal yang membahas tentang topik tersebut.

Hasil dan Pembahasan

Pengaruh Flavonoid Terhadap Aktivitas Sel Imun

Flavonoid menunjukkan potensi besar dalam mempengaruhi fungsi berbagai jenis sel

imun, baik pada sistem imun bawaan maupun adaptif. Efek-efek ini melibatkan modulasi aktivitas sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil, regulasi pelepasan mediator inflamasi oleh sel mast dan basofil, hingga pengaruh terhadap proliferasi dan diferensiasi limfosit T dan B. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme kerja flavonoid terhadap sel-sel imun ini menjadi kunci dalam mengevaluasi potensi terapeutik terutama dalam penanganan penyakit inflamasi.

Modulasi Imunitas Bawaan

Monosit adalah sel imun yang bermigrasi ke jaringan saat inflamasi akut dan berdiferensiasi menjadi makrofag dengan bantuan kemokin seperti C-C motif ligan 2 (CCL2), atau biasa disebut *monocytic chemotactic protein 1* (MCP-1). Diferensiasi makrofag juga dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor-β* (TGF-β).¹⁷ Makrofag tidak hanya berfungsi sebagai pemakan patogen atau biasa disebut fagositosis, namun juga berperan penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun dengan melepaskan sitokin proinflamasi, molekul oksidatif, maupun faktor pembekuan darah. Makrofag memainkan peran penting dalam imun bawaan dan adaptif melalui pengenalan patogen oleh TLRs dan reseptor lainnya, serta diaktifkan oleh interferon gamma (IFN-γ), lipopolisakarida (LPS), dan sitokin inflamasi. Selain fagositosis, makrofag juga memproduksi mediator inflamasi (interleukin-1β, IL-6, *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α)), *reactive oxygen species* (ROS), dan eikosanoid, serta berkontribusi pada jalur koagulasi.^{17,18}

Flavonoid telah diketahui mampu menekan aktivitas inflamasi pada makrofag yang teraktivasi. Mekanisme flavonoid bekerja yaitu dengan menghambat berbagai mediator inflamasi dan menekan ekspresi *toll-like receptor 4* (TLR4) pada makrofag yang distimulasi LPS. Beberapa flavonoid seperti apigenin, genistein, dan kaempferol dapat mengurangi produksi nitrogen monoksida (NO) dan *platinum group element 2* (PGE2) melalui penurunan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan cyclooxygenase-2 (COX-2) serta menghambat jalur aktivasi NF-κB dengan menahan degradasi IκB dan aktivitas IKK. Xanthohumol, salah satu flavonoid juga, dapat menghambat MCP-1 dan TNF-α melalui ikatan dengan residu sistein pada IKK dan NF-

κ B p65.¹⁹ Flavonoid lainnya seperti icaritin juga menekan ekspresi TLR4 dan CD14 pada monosit dengan menghambat jalur NF- κ B, *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), dan p38.²⁰

Tidak hanya di permukaan saja, dalam konteks inflammasom, flavonoid juga bekerja lebih dalam dengan menghambat inflammasom (kompleks protein dalam sel yang memicu pelepasan sitokin inflamasi berat). Beberapa flavonoid seperti isorhamnetin dan *quercetin-3-O-galactoside* dapat menghambat aktivasi protein dan gen (seperti NLRP3, AIM2, dan NLRC4) melalui peningkatan protein kinase A (PKA) dan autofagi yang mengurangi ROS. Efek ini terlihat pada model artritis, kolitis, dan cedera paru, di mana flavonoid seperti *quercetin*, morin, dan *silybin* memperbaiki gejala inflamasi dan menekan inflammasom serta mengaktifkan jalur protektif seperti *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) dan *heme oxygenase-1* (HO-1).²¹

Di sistem saraf pusat, flavonoid seperti *dihydromyricetin* memberi manfaat protekti dengan menurunkan inflamasi dan memperbaiki fungsi memori pada model Alzheimer melalui penghambatan inflammasom dan peningkatan pembersihan beta-amiloid (A β). Menariknya, tidak semua flavonoid bersifat antiinflamasi, seperti misalnya Ugonin U justru mengaktifkan inflammasom dan meningkatkan aktivitas antimikroba monosit, yang menjanjikan sebagai adjuvan dalam infeksi.²¹

Dalam dunia onkologi, peran flavonoid juga cukup menjanjikan. Salah satunya yaitu flavonoid seperti kumatakenin menghambat polarisasi makrofag ke fenotip M2 yang mendukung tumor, sambil mendorong fenotip M1 yang proinflamasi, menunjukkan potensi sebagai terapi imunomodulator antikanker.²²

Efek Flavonoid terhadap Basofil dan Sel Mast

Basofil dan sel mast merupakan sel granulositik yang berperan penting dalam reaksi alergi. Meskipun berbeda dari segi lokasi anatomis dan masa hidup, keduanya memiliki mekanisme aktivasi dan mediator yang serupa, seperti histamin dan sitokin proinflamasi. Aktivasi sel-sel ini terutama terjadi melalui reseptor IgE berafinitas tinggi (Fc ϵ RI), yang memicu reaksi alergi fase awal dan lanjut. Degranulasi sel mast dan basofil ditandai oleh pelepasan histamin dan β -hexosaminidase,

yang menjadi indikator penting dalam diagnosis reaksi alergi tipe I.²³

Flavonoid telah menunjukkan potensi sebagai agen anti-alergi melalui berbagai mekanisme. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa beberapa flavonoid seperti *quercetin*, luteolin, apigenin, fisetin, dan kaempferol mampu menghambat pelepasan histamin pada sel RBL-2H3 yang dirangsang oleh antigen spesifik maupun non-spesifik.¹⁸ Di antara flavonoid tersebut, luteolin, fisetin, dan *quercetin* menunjukkan potensi paling kuat dengan nilai IC₅₀ masing-masing sebesar 1,8; 3,3; dan 3,0 μ M.^{24,25} Selain itu, flavonoid juga dapat menurunkan ekspresi molekul permukaan sel seperti CD63 dan CD203c setelah aktivasi oleh IgE.²⁶

Beberapa flavonoid juga dilaporkan menekan ekspresi dan sekresi sitokin tipe Th2, seperti IL-4, IL-13, dan IL-15, tanpa mempengaruhi IL-6 dan IL-8.^{24,25} Mekanisme ini diduga berkaitan dengan hambatan terhadap aktivitas faktor transkripsi seperti *nuclear factor of activated T cells* (NFAT c2) dan *activator protein-1* (AP-1), serta penghambatan jalur pensinyalan kinase seperti ERK, *c-Jun NH 2-terminal kinase* (JNK), dan *spleen tyrosine kinase* (Syk), namun tidak mempengaruhi aktivasi p38 MAPK.²⁴

Secara *in vivo*, *quercetin* (20–40 mg/kg/hari) dapat mengurangi gejala nyeri neuropatik yang disebabkan oleh *paclitaxel*, melalui mekanisme yang melibatkan penekanan aktivasi sel mast dan basofil.²⁷ Selain itu, flavonoid seperti fisetin juga menghambat ekspresi IL-31—sitokin yang berperan dalam patogenesis pruritus pada dermatitis atopik—dengan cara menekan fosforilasi p38, ERK, dan JNK, serta mencegah translokasi faktor transkripsi NF- κ B/p65 ke inti sel.²⁸ Temuan-temuan ini mendukung potensi flavonoid sebagai agen terapi dalam menangani reaksi alergi fase awal maupun lanjut.

Modulasi Imunitas Adaptif

Respons imun adaptif, khususnya peran sel T, kini diketahui sangat kompleks karena adanya berbagai subpopulasi seperti Th1, Th2, Th17, dan Treg, yang masing-masing memiliki peran spesifik dalam inflamasi dan penyakit autoimun.²⁹ Dalam beberapa tahun terakhir, flavonoid telah banyak diteliti karena kemampuannya memodulasi aktivitas sel T ini. Studi menunjukkan bahwa senyawa seperti apigenin, baicalin, dan icariin dapat menekan

aktivitas Th2 yang berperan dalam alergi, serta mendukung pembentukan sel T regulator (Treg) yang bersifat antiinflamasi.^{25,30}

Flavonoid juga terbukti efektif dalam menurunkan dominasi Th17 yang sering terlibat dalam penyakit autoimun seperti psoriasis dan lupus. Misalnya, astilbin menurunkan kadar sitokin proinflamasi dan mengurangi infiltrasi sel imun di jaringan yang meradang.³¹ Selain itu, beberapa flavonoid seperti *epigallocatechin gallate* (EGCG) dan procyanidin B2 gallate mampu menekan produksi sitokin seperti IFN- γ dan IL-17, serta meningkatkan jumlah Treg, yang membantu mengendalikan peradangan kronis.^{32,33}

Efek menguntungkan flavonoid tidak hanya terbatas pada model hewan. Pada pasien dengan penyakit autoimun seperti Hashimoto's thyroiditis, pemberian genistein secara oral dilaporkan mampu memperbaiki gejala.³⁴ Dengan demikian, flavonoid memiliki potensi besar sebagai agen imunomodulator dalam mengatur keseimbangan respons imun adaptif, termasuk terhadap populasi sel T.

Tantangan Penggunaan Flavonoid sebagai Agen Imunomodulator

Flavonoid semakin mendapat perhatian sebagai agen imunomodulator karena beragam aktivitas biologisnya yang terutama bersifat antiinflamasi dan antioksidan. Flavonoid mampu mengatur respons imun baik bawaan maupun adaptif. Walaupun flavonoid mempunyai potensi besar secara terapeutik, metabolisme flavonoid dalam tubuh sangatlah cepat. Hal ini dikarenakan metabolisme flavonoid dalam tubuh yang melibatkan proses konjugasi dan hidrolisis yang berlangsung di usus halus, hati, dan usus besar. Sebagian besar flavonoid akan mengalami konjugasi menjadi bentuk O-glukuronida, sulfat, dan O-metil ester, sehingga bentuk aglikon jarang ditemukan dalam plasma manusia.³⁵ Proses ini terjadi di usus halus, lalu dilanjutkan oleh hati, dan selanjutnya kemudian metabolitnya diekskresikan melalui urin dan empedu. Flavonoid yang tidak terserap di usus akan menuju kolon dimana mikrobiota usus akan memodifikasi strukturnya sehingga pada akhirnya dapat memodifikasi bentuk bioaktifnya, yang dapat mempengaruhi keseluruhan efektivitas.³⁶

Untuk itu, diperlukan lebih banyak uji klinis terkontrol, serta pendekatan farmakokinetik yang lebih komprehensif.

Rendahnya bioavailabilitas flavonoid perlu lebih dalam dieksplorasi manfaatnya secara terapeutik agar dapat meningkatkan efikasinya. Kemajuan di bidang teknologi formulasi dan pemasaan tentang interaksi flavonoid dengan sistem imun manusia juga akan membantu dalam mewujudkan potensi terapeutik flavonoid agar lebih optimal.

Simpulan

Flavonoid merupakan kelompok senyawa alami yang menunjukkan potensi besar sebagai agen imunomodulator, baik melalui mekanisme penghambatan proses inflamasi maupun pengaturan keseimbangan respon imun adaptif. Meskipun bukti ilmiah menunjukkan hasil yang menjanjikan, penerapan klinik flavonoid sebagai terapi imunomodulator masih menghadapi tantangan terutama dalam hal bioavailabilitas. Oleh karena itu, diperlukan pengembangan uji klinis lebih lanjut untuk memastikan manfaat terapeutiknya pada manusia.

Daftar Pustaka

1. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S3–23.
2. Strzelec M, Detka J, Mieszczyk P, Suski M. Immunomodulation—a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. *Front Immunol*. 2023;14:1127704.
3. Dutta S, Das M, Ghosh S, Ghosh S. Flavonoids as potential immunomodulators: a review on their pharmacological mechanisms and therapeutic applications. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:5445291.
4. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(5):272–278.
5. Al-Ishaq RK, Abotaleb M, Kubatka P, Kajo K, Büsselberg D. Flavonoids and their anti-diabetic effects: Cellular mechanisms and effects to improve blood sugar levels. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3):E71.
6. Wang TY, Li Q, Bi KS. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure,

- activity and biological fate. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:164–171.
7. Wang Z, Li L, Tan G, Guo Z, Sun J, Yin Y. The immunomodulatory effects of dietary flavonoids: A comprehensive review. *Phytochem Rev.* 2024.
8. Singh D, Chaudhuri PK. A review on phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*. *Molecules.* 2022;27(9):2901.
9. Chun OK, Chung SJ, Song WO. Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of U.S. adults. *Nutrients.* 2016;8(10):659.
10. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Front Immunol.* 2019;10:51.
11. Fang J, Little PJ, Xu S. Atheroprotective effects and molecular targets of luteolin in cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2019;9:11717.
12. Clifford MN. A nomenclature for phenols with special reference to tea. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2001;41(Suppl):393–397.
13. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J Nutr.* 2003;133(10):3248S–3254S.
14. Porter LJ. Flavans and proanthocyanidins. In: Harborne JB, editor. *The flavonoids: Advances in research since 1986.* London: Chapman & Hall; 1993. p. 23–55.
15. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, *et al.* Screening foods containing proanthocyanidins and their structural characterization using LC-MS/MS and thiolytic degradation. *J Agric Food Chem.* 2003.
16. Hammerstone JF, Lazarus SA, Schmitz HH. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods. *J Nutr.* 2000;130(8 Suppl):2086S–2092S.
17. Chow CW, Downey GP. Basic biology and critical care medicine—Inflammation. In: Albert RK, Slutsky AS, Ranieri VM, Torres A, Takala J, Eds. *Clinical critical care medicine*, 1st ed., Vol. 1. Michigan: Elsevier Inc.; 2006. p 1–12.
18. Ribeiro D, Freitas M, Lima JLFC, Fernandes E. Proinflammatory pathways: the modulation by flavonoids. *Med Res Rev.* 2015;35(5):877–936.
19. Lupinacci E, Meijerink J, Vincken JP, Gabriele B, Gruppen H, Witkamp RF. Xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) is an efficient inhibitor of monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor- α release in LPS-stimulated RAW 264.7 mouse macrophages and U937 human monocytes. *J Agric Food Chem.* 2009;57(16):7274–81.
20. Wu J, Zhou J, Chen X, Fortenbery N, Eksioglu EA, Wei S, Dong J. Attenuation of LPS-induced inflammation by ICT, a derivate of icariin, via inhibition of the CD14/TLR4 signaling pathway in human monocytes. *Int Immunopharmacol.* 2012;12(1):74–9.
21. Hussain H, Al-Harrasi A, Al-Rawahi A, Green IR. Flavonoids and their biological activities: a review. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(3):272–83.
22. Woo JH, Ahn JH, Jang DS, Lee KT, Choi JH. Effect of kumatakenin isolated from cloves on the apoptosis of cancer cells and the alternative activation of tumor-associated macrophages. *J Agric Food Chem.* 2017;65(36):7893–9.
23. Kabashima K, Nakashima C, Nonomura Y, Otsuka A, Cardamone C, Parente R, *et al.* Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation. *Immunol Rev.* 2018;282(1):114–20.
24. Matsuda H, Nakamura S, Yoshikawa M. Degranulation inhibitors from medicinal plants in antigen-stimulated rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells. *Chem Pharm Bull.* 2016; 64(2): 96–103.
25. Castell M, Pérez-Cano FJ, Abril-Gil M, Franch À. Flavonoids on allergy. *Curr Pharm.* 2014; 20(6): 973–87.
26. Chirumbolo S, Conforti A, Ortolani R, Vella A, Marzotto M, Bellavite P. Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int Immunopharmacol.* 2010;10: 183–92.
27. Gao W, Zan Y, Wang ZJ, Hu XY, Huang F. Quercetin ameliorates paclitaxel-induced neuropathic pain by stabilizing mast cells, and subsequently blocking PKC ϵ -dependent activation of TRPV1.

-
- Acta Pharmacol Sin. 2016;37(9):1166–77.
28. Che DN, Cho BO, Shin JY, Kang HJ, Kim YS, Jang SI. Fisetin inhibits IL-31 production in stimulated human mast cells: Possibilities of fisetin being exploited to treat histamine-independent pruritus. *Life Sci.* 2018;201:121–9.
 29. He X, Koenen HJPM, Slaats JHR, Joosten I. Stabilizing human regulatory T cells for tolerance inducing immunotherapy. *Immunotherapy.* 2017;9(9):735-751.
 30. Choi JR, Lee CM, Jung ID, Lee JS, Jeong YI, Chang JH, *et al.* Apigenin protects ovalbumin-induced asthma through the regulation of GATA-3 gene. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(7-8):918-24.
 31. Di TT, Ruan ZT, Zhao JX, Wang Y, Liu X, Wang Y, *et al.* Astilbin inhibits Th17 cell differentiation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice via Jak3/Stat3 signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2016;32:32-8.
 32. Wang J, Pae M, Meydani SN, Wu D. Green tea epigallocatechin-3-gallate modulates differentiation of naïve CD4⁺ T cells into specific lineage effector cells. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(4):485-95.
 33. Tanaka S, Furuya K, Yamamoto K, Yamada K, Ichikawa M, Suda M, Makabe H. Procyanidin B2 gallates inhibit IFN- γ and IL-17 production in T cells by suppressing T-bet and ROR γ t expression. *Int Immunopharmacol.* 2017;44:87–96.
 34. Zhang K, Wang Y, Ma W, Hu Z, Zhao P. Genistein improves thyroid function in Hashimoto's thyroiditis patients through regulating Th1 cytokines. *Immunobiology.* 2017;222(2):183–7.
 35. Landete JM. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(10):936–948
 36. Thilakarathna SH, Rupasinghe HP. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. *Nutrients.* 2013;5(9):3367–3387.