



Senyawa Fenolik Sebagai Agen Terapeutik Translasi: Karakteristik Kimia, Mekanisme Farmakologis, dan Implikasi Farmasi Klinis

Wahyuni Agus

Universitas Negeri Makassar

Fauziah Hasdin

Universitas Negeri Makassar

Alamat: Jl. Mallengkeri Raya, Parang Tambung, Kota Makassar, Sulawesi Selatan

Korespondensi penulis: wahyuni.agus@unm.ac.id

Abstract. *Phenolic compounds are plant secondary metabolites characterized by diverse chemical structures and significant pharmacological potential as multitarget therapeutic agents, particularly in chronic diseases associated with inflammation, oxidative stress, and metabolic disorders. However, the translation of preclinical findings on phenolic compounds into consistent clinical benefits remains challenging. This article aims to present an integrated synthesis of phenolic compounds as translational therapeutic agents by emphasizing the interrelationship between their chemical characteristics, pharmacological mechanisms, pharmacokinetic limitations, and clinical pharmacy implications. The article was prepared using a narrative review approach of relevant scientific literature. The findings indicate that phenolic compounds modulate multiple molecular pathways involved in inflammation, oxidative stress, metabolism, and endothelial function. Nevertheless, low oral bioavailability and interindividual variability in response limit their clinical effectiveness. Therefore, phenolic compounds are more appropriately positioned as adjuvant therapies or preventive agents rather than as substitutes for standard therapies, highlighting the need for an integrated, clinically oriented translational approach.*

Keywords: *Adjuvant therapy; Bioavailability; Clinical pharmacy; Phenolic compounds; Therapeutic translation*

Abstrak. Senyawa fenolik merupakan metabolit sekunder tumbuhan dengan keragaman struktur kimia dan potensi farmakologis sebagai agen terapeutik multitarget, khususnya pada penyakit kronis yang berkaitan dengan inflamasi, stres oksidatif, dan gangguan metabolik. Namun, translasi temuan praklinik senyawa fenolik ke dalam manfaat klinis yang konsisten masih menghadapi berbagai tantangan. Artikel ini bertujuan menyajikan sintesis terintegrasi mengenai senyawa fenolik sebagai agen terapeutik translasi dengan menekankan keterkaitan antara karakteristik kimia, mekanisme farmakologis, keterbatasan farmakokinetik, dan implikasi farmasi klinis. Artikel disusun menggunakan pendekatan *narrative review* terhadap literatur ilmiah yang relevan. Hasil kajian menunjukkan bahwa senyawa fenolik memodulasi berbagai jalur molekuler yang berperan dalam inflamasi, stres oksidatif, metabolisme, dan fungsi endotel. Namun,

Received Januari 28, 2026; Revised Maret 8, 2026; Accepted Maret 16, 2026

*Wahyuni Agus, wahyuni.agus@unm.ac.id

bioavailabilitas oral yang rendah dan variabilitas respons individu membatasi efektivitas klinisnya. Oleh karena itu, senyawa fenolik lebih tepat diposisikan sebagai terapi adjuvan atau agen preventif dibandingkan sebagai pengganti terapi standar, sehingga diperlukan pendekatan translasi yang terintegrasi dan berbasis farmasi klinis.

Kata kunci: Bioavailabilitas; Farmasi klinis; Senyawa fenolik; Terapi adjuvan; Translasi terapeutik

LATAR BELAKANG

Penyakit kronis yang berkaitan dengan inflamasi persisten dan gangguan metabolik masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global. Penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, dan penyakit inflamasi kronis umumnya memerlukan terapi jangka panjang yang sering disertai keterbatasan efektivitas serta masalah keamanan obat, sehingga mendorong pengembangan agen terapeutik baru dengan mekanisme multitarget dan profil keamanan yang lebih baik (Atanasov et al., 2021; Newman & Cragg, 2020).

Bahan alam telah berkontribusi penting dalam penemuan obat modern, baik sebagai sumber langsung senyawa aktif maupun sebagai inspirasi struktur kimia obat. Lebih dari separuh obat yang disetujui dalam beberapa dekade terakhir memiliki keterkaitan dengan produk alam, terutama karena keragaman struktur kimia dan kemampuannya berinteraksi dengan berbagai target biologis yang relevan untuk penyakit multifaktorial (Atanasov et al., 2021; Newman & Cragg, 2020).

Senyawa fenolik merupakan salah satu kelompok metabolit sekunder tumbuhan yang paling melimpah dan banyak diteliti, mencakup asam fenolat, flavonoid, stilben, lignan, dan tanin. Keragaman struktur kimianya memungkinkan variasi sifat fisikokimia dan farmakologis serta interaksi dengan berbagai jalur pensinyalan yang terlibat dalam proses patologis (Ciupei et al., 2024; Lippolis et al., 2023; Pandey & Rizvi, 2009).

Aktivitas biologis senyawa fenolik tidak hanya terbatas pada sifat antioksidan, tetapi juga melibatkan modulasi jalur inflamasi dan homeostasis sel, seperti NF- κ B dan Nrf2, sehingga berpotensi sebagai agen terapeutik multitarget pada penyakit kronis (Nani & Tehami, 2023; Rudrapal et al., 2024).

Namun, sebagian besar penelitian dan artikel tinjauan masih membahas senyawa fenolik secara parsial, dengan fokus pada mekanisme atau aktivitas biologis tertentu, tanpa integrasi yang memadai antara aspek kimia, farmakokinetik, dan implikasi

farmasi klinis. Kesenjangan ini menghambat penerjemahan temuan praklinik ke dalam manfaat klinis yang konsisten.

Tantangan translasi tersebut meliputi bioavailabilitas oral yang rendah, metabolisme ekstensif, serta pengaruh mikrobiota usus terhadap variasi respons individu (Manach et al., 2004, 2005). Selain itu, dari perspektif farmasi klinis, isu interaksi obat–herbal, kualitas, dan standardisasi produk berbasis senyawa fenolik masih menjadi perhatian penting (Izzo & Ernst, 2009; WHO, 2021)

Berdasarkan hal tersebut, narrative review ini bertujuan menyajikan sintesis terintegrasi mengenai senyawa fenolik sebagai agen terapeutik translasi dengan menekankan keterkaitan antara karakteristik kimia, mekanisme farmakologis, keterbatasan farmakokinetik, dan implikasi farmasi klinis.

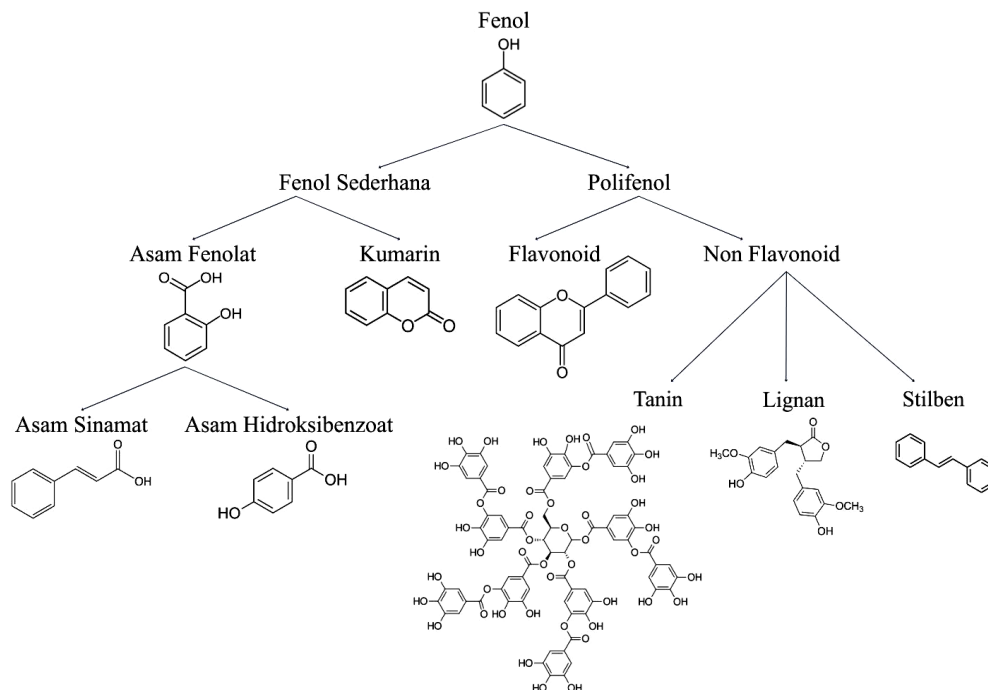
METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan *narrative review* dengan rancangan kualitatif deskriptif untuk mengkaji peran senyawa fenolik sebagai agen terapeutik translasi dari perspektif kimia farmasi bahan alam dan farmasi klinis. Pendekatan ini dipilih karena heterogenitas data translasi yang mencakup variasi desain studi, model *in vivo*, dan bukti klinis, sehingga tidak memungkinkan dilakukan sintesis kuantitatif secara sistematis.

Literatur yang dikaji meliputi artikel *review*, penelitian *in vivo*, dan studi klinis pada manusia yang relevan dengan karakteristik kimia, mekanisme farmakologis, farmakokinetik, dan implikasi klinis senyawa fenolik. Penelusuran dilakukan melalui basis data PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect, dengan fokus pada publikasi sepuluh tahun terakhir serta beberapa referensi klasik yang bersifat fundamental. Data dianalisis secara deskriptif dan disintesis secara naratif berdasarkan tema utama kajian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Klasifikasi Fenolik dan Efek Farmakologi Berbasis Struktur



Gambar 1. Klasifikasi Senyawa Fenolik Berdasarkan Struktur Kimia

Senyawa fenolik diklasifikasikan berdasarkan kompleksitas strukturnya. Mulai dari fenol sederhana hingga polifenol, hal ini menjadi dasar penting dalam menjelaskan perbedaan sifat fisikokimia dan aktivitas biologisnya. Fenol sederhana seperti asam fenolat dan kumarin memiliki kerangka molekul kecil dengan polaritas relatif tinggi, yang mendukung absorpsi lebih baik dan efek antioksidan serta antiinflamasi moderat melalui penangkapan radikal bebas dan modulasi mediator inflamasi (Kumar & Goel, 2019; Shahidi et al., 2021)

Asam fenolat (asam sinamat, asam hidroksinamat dan hidroksibenzoat) menunjukkan hubungan struktur–aktivitas yang jelas, di mana jumlah dan posisi gugus hidroksil pada cincin aromatik menentukan potensi antioksidan dan antiinflamasi. Kumarin, dengan sistem cincin benzopiron, memperlihatkan aktivitas antiinflamasi dan kardioprotektif yang dikaitkan dengan keberadaan struktur lakton dan variasi substitusi aromatiknya (Grover & Jachak, 2015; Kumar & Goel, 2019; Stefanachi et al., 2023)

Polifenol termasuk flavonoid, tanin, lignan, dan stilben memiliki struktur multi-fenolik yang memungkinkan modulasi simultan berbagai jalur biologis, khususnya jalur

inflamasi, metabolik, dan redoks, sehingga berkontribusi pada efek farmakologis yang bersifat multitarget (Nani & Tehami, 2023; Rudrapal et al., 2024).

Flavonoid dengan kerangka C6–C3–C6 merupakan kelas paling luas diteliti; variasi substitusi (jumlah/posisi –OH dan glikosilasi) meningkatkan potensi antioksidan dan antiinflamasi, tetapi sering menurunkan bioavailabilitas akibat konjugasi fase II yang cepat (Intharuksa et al., 2024; Manach et al., 2005; X. Wang et al., 2021). Tanin, sebagai polimer fenolik bermassa molekul tinggi, menunjukkan aktivitas antimikroba dan antiinflamasi yang terutama bersifat lokal melalui kemampuannya berikatan kuat dengan protein, sementara keterbatasan absorpsi sistemik membatasi efek farmakologis sistemiknya (Khanbabaee & van Ree, 2001; Sieniawska, 2015). Lignan dan stilben memperlihatkan modulasi hormonal dan regulasi metabolik; meskipun potensi biologisnya tinggi, tantangan utama translasi klinisnya adalah bioavailabilitas rendah dan variabilitas metabolisme, sehingga diperlukan strategi optimasi formulasi dan evaluasi metabolit aktif (Di Lorenzo et al., 2021; Smoliga et al., 2011).

Mekanisme Farmakologis Senyawa Fenolik Berbasis Jalur Molekuler

Senyawa fenolik mempengaruhi berbagai jalur pensinyalan seluler yang relevan bagi patogenesis penyakit kronis. Tabel 1. merangkum jalur/jaringan molekuler utama yang dimodulasi oleh fenolik beserta efek biologisnya.

Tabel 1. Jalur Molekuler Utama yang Dimodulasi oleh Senyawa Fenolik

Jalur Molekuler	Efek Biologis Utama	Referensi
NF-κB	↓ aktivasi NF-κB → ↓ TNF-α, IL-1β, IL-6	(Mamun et al., 2024; Saad et al., 2025)
MAPK (p38, JNK, ERK)	↓ fosforilasi MAPK → ↓ mediator inflamasi	(Behl et al., 2021; Nani & Tehami, 2023)
NLRP3 inflammasome	↓ aktivasi NLRP3 → ↓ IL-1β mature	(Khanna et al., 2025; T. Wang et al., 2023)
COX-2, iNOS	↓ ekspresi COX-2/iNOS → ↓ prostaglandin & NO	(Lewandowska, 2022)
ROS scavenging	↓ ROS intraseluler	(Intharuksa et al., 2024; Kruk et al., 2022)
Nrf2–ARE	↑ Nrf2 → ↑ HO-1, NQO1, enzim GSH	(Saha et al., 2025; Scapagnini & Sonya, 2017)

IRS / PI3K–Akt	↑ sensitivitas insulin	(Gasmi et al., 2022)
eNOS / NO bioavailability	↑ bioavailabilitas NO	(Appeldoorn et al., 2009; Festa et al., 2024)

1. Modulasi Jalur Inflamasi

Senyawa fenolik secara konsisten dilaporkan memodulasi jalur inflamasi utama, terutama NF- κ B, MAPK, COX-2/iNOS, dan NLRP3 inflammasome. Penekanan aktivasi NF- κ B oleh senyawa fenolik berkontribusi terhadap penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang merupakan mediator kunci inflamasi kronis. Selain itu, penghambatan fosforilasi MAPK (p38, JNK, ERK) turut menurunkan amplifikasi sinyal inflamasi dan respons seluler terhadap stres, memperkuat efek antiinflamasi senyawa fenolik pada berbagai model penyakit kronis (Behl et al., 2021; Mamun et al., 2024; Nani & Tehami, 2023; Saad et al., 2025).

Selain jalur transkripsi dan kinase, senyawa fenolik juga memengaruhi inflamasi melalui penghambatan enzim proinflamasi COX-2 dan iNOS, yang berdampak langsung pada penurunan produksi prostaglandin dan nitric oxide (NO) proinflamasi. Lebih lanjut, modulasi NLRP3 inflammasome oleh senyawa fenolik menurunkan pematangan IL-1 β aktif, yang menunjukkan bahwa efek antiinflamasi fenolik tidak hanya terjadi pada tingkat transkripsi, tetapi juga pada tahap aktivasi inflammasome. Kombinasi efek ini mencerminkan karakter multitarget senyawa fenolik dalam mengendalikan inflamasi persisten (Khanna et al., 2025; Lewandowska, 2022; T. Wang et al., 2023).

2. Regulasi Stres Oksidatif dan Sistem Pertahanan Antioksidan

Selain menekan inflamasi, senyawa fenolik memiliki peran penting dalam regulasi stres oksidatif melalui dua mekanisme utama, yaitu scavenging ROS secara langsung dan aktivasi sistem antioksidan endogen. Gugus fenolik memungkinkan senyawa ini menetralkan radikal bebas secara langsung, sehingga menurunkan kadar ROS intraseluler dan membatasi kerusakan oksidatif pada lipid, protein, dan DNA. Mekanisme ini merupakan dasar aktivitas antioksidan klasik yang masih relevan dalam konteks penyakit kronis (Intharuksa et al., 2024; Kruk et al., 2022).

Senyawa fenolik juga mengaktifkan jalur Nrf2–ARE, yang berperan sebagai regulator utama pertahanan antioksidan seluler. Aktivasi Nrf2 meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti heme oxygenase-1 (HO-1), NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1), serta enzim-enzim terkait glutathione (GSH). Mekanisme ini memberikan perlindungan jangka panjang terhadap stres oksidatif dan menunjukkan bahwa efek antioksidan senyawa fenolik tidak semata-mata bersifat kimiawi, tetapi juga melibatkan regulasi genetik adaptif (Saha et al., 2025; Scapagnini & Sonya, 2017).

3. Modulasi Jalur Metabolik dan Homeostasis Energi

Senyawa fenolik juga dilaporkan berkontribusi terhadap perbaikan homeostasis metabolik melalui modulasi jalur energi sel seperti AMPK, yang berinteraksi erat dengan jalur inflamasi dan redoks, serta secara tidak langsung mendukung perbaikan pensinyalan insulin (Nani & Tehami, 2023). Lebih lanjut, perbaikan sensitivitas insulin yang dikaitkan dengan senyawa fenolik terutama bersifat tidak langsung, melalui penurunan inflamasi kronis dan stres oksidatif yang diketahui mengganggu pensinyalan IRS/PI3K–Akt. Dengan demikian, senyawa fenolik tidak bertindak sebagai agen insulin-like, melainkan memperbaiki lingkungan molekuler yang mendukung fungsi jalur insulin. Pendekatan multitarget ini relevan dalam konteks penyakit metabolik kronis yang bersifat multifaktorial (Gasmi et al., 2022).

4. Efek Molekuler pada Fungsi Endotel

Pada tingkat vaskular, senyawa fenolik dilaporkan meningkatkan bioavailabilitas nitric oxide (NO) melalui perlindungan dan aktivasi endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Penurunan stres oksidatif oleh senyawa fenolik mencegah inaktivasi NO dan eNOS uncoupling, sementara peningkatan ekspresi atau aktivitas eNOS berkontribusi terhadap produksi NO yang lebih stabil. Mekanisme ini mendukung fungsi endotel pada tingkat molekuler dan menghubungkan aktivitas antioksidan fenolik dengan proteksi vaskular (Appeldoorn et al., 2009; Festa et al., 2024).

Secara keseluruhan, Tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa fenolik bekerja melalui modulasi simultan berbagai jalur molekuler yang saling beririsan, meliputi inflamasi, stres oksidatif, metabolisme, dan fungsi endotel. Pola ini menegaskan karakter senyawa fenolik sebagai agen multitarget, yang relevan untuk penyakit kronis dengan patogenesis kompleks. Keragaman mekanisme ini juga menjadi dasar penting untuk

memahami peluang dan tantangan translasi senyawa fenolik ke dalam konteks farmasi klinis.

Keterbatasan Farmakokinetik dan Tantangan Translasi Senyawa Fenolik

Keterbatasan farmakokinetik yang dirangkum pada Tabel 2. mencerminkan karakteristik khas senyawa fenolik dan polifenol, terutama terkait bioavailabilitas oral yang rendah, metabolisme ekstensif, serta peran mikrobiota usus dalam menentukan bentuk aktif senyawa di dalam tubuh. Faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap kesenjangan antara potensi biologis senyawa fenolik yang kuat pada tingkat molekuler dan variabilitas efektivitas yang diamati pada konteks klinis.

Tabel 2. Faktor Farmakokinetik yang Membatasi Translasi Senyawa Fenolik

Aspek Farmakokinetik / Translasi	Karakteristik dan Dampak Utama	Referensi
Bioavailabilitas oral rendah	Polaritas tinggi, kelarutan terbatas, dan stabilitas rendah di saluran cerna menyebabkan konsentrasi sistemik yang rendah dibandingkan dosis praklinik	(Manach et al., 2004, 2005)
Absorpsi usus terbatas	Transport pasif yang tidak efisien dan degradasi parsial menimbulkan variasi absorpsi antarindividu	(Manach et al., 2005; Zhang et al., 2021)
Metabolisme fase II ekstensif	Glukuronidasi, sulfatasi, dan metilasi di usus serta hati menghasilkan metabolit terkonjugasi dengan aktivitas biologis yang dapat berbeda dari senyawa induk	(Di Lorenzo et al., 2021; Manach et al., 2005)
Peran mikrobiota usus	Biotransformasi fenolik menjadi metabolit aktif (misalnya enterolignan dan urolithins) yang menentukan bioavailabilitas dan bioaktivitas	(Alqudah & Claesen, 2024; Di Lorenzo et al., 2021)
Variabilitas respons individu	Perbedaan komposisi mikrobiota, genetik, dan pola diet menyebabkan respons biologis dan klinis yang tidak seragam	(Di Lorenzo et al., 2021; Favari et al., 2024)
Variabilitas dosis efektif	Hubungan dosis–respons yang tidak linear menyulitkan ekstrapolasi dosis dari model praklinik ke manusia	(Manach et al., 2004; Perrone & Angelo, 2025)
Interaksi obat–herbal	Modulasi enzim metabolisme dan transporter obat berpotensi memengaruhi efektivitas dan keamanan terapi konvensional	(Fasinu et al., 2012; Surana et al., 2021)
Kualitas dan standardisasi produk	Variasi sumber bahan baku, metode ekstraksi, dan stabilitas produk memengaruhi konsistensi efek terapeutik	(World Health Organization, 2022)

Tabel 2 menunjukkan bahwa keterbatasan translasi senyawa fenolik terutama dipengaruhi oleh faktor farmakokinetik yang saling berkaitan. Bioavailabilitas oral yang rendah dan absorpsi usus yang tidak efisien menyebabkan konsentrasi sistemik senyawa fenolik jauh lebih rendah dibandingkan dosis praklinik, sehingga efek biologis yang diamati pada model eksperimental sering tidak terkonversi secara klinis. Kondisi ini diperkuat oleh metabolisme fase II yang ekstensif, yang menghasilkan metabolit dengan aktivitas biologis yang berbeda dari senyawa induknya (Di Lorenzo et al., 2021; Manach et al., 2004, 2005).

Selain faktor inang, mikrobiota usus berperan penting dalam biotransformasi senyawa fenolik menjadi metabolit aktif, seperti enterolignan dan urolithins, yang menentukan bioavailabilitas dan bioaktivitas *in vivo*. Variasi komposisi mikrobiota, faktor genetik, dan pola diet menyebabkan respons biologis dan klinis antarindividu menjadi tidak seragam (Alqudah & Claesen, 2024; Di Lorenzo et al., 2021; Favari et al., 2024).

Hubungan dosis–respons senyawa fenolik yang sering kali tidak linier menyulitkan penentuan dosis efektif dan ekstrapolasi dari model praklinik ke manusia. Selain itu, potensi interaksi obat–herbal melalui modulasi enzim metabolisme dan transporter obat dapat memengaruhi efektivitas dan keamanan terapi konvensional (Fasinu et al., 2012; Perrone & Angelo, 2025; Surana et al., 2021). Kualitas dan standardisasi produk yang belum seragam, akibat variasi sumber bahan baku, metode ekstraksi, dan stabilitas produk, semakin memperkuat tantangan dalam menjamin konsistensi efek terapeutik senyawa fenolik (World Health Organization, 2022).

Secara keseluruhan, faktor-faktor ini menegaskan bahwa keberhasilan translasi senyawa fenolik memerlukan pendekatan terpadu yang mempertimbangkan farmakokinetik, variabilitas individu, serta aspek farmasi klinis dan regulatori.

Tantangan dan Strategi Translasi Senyawa Fenolik

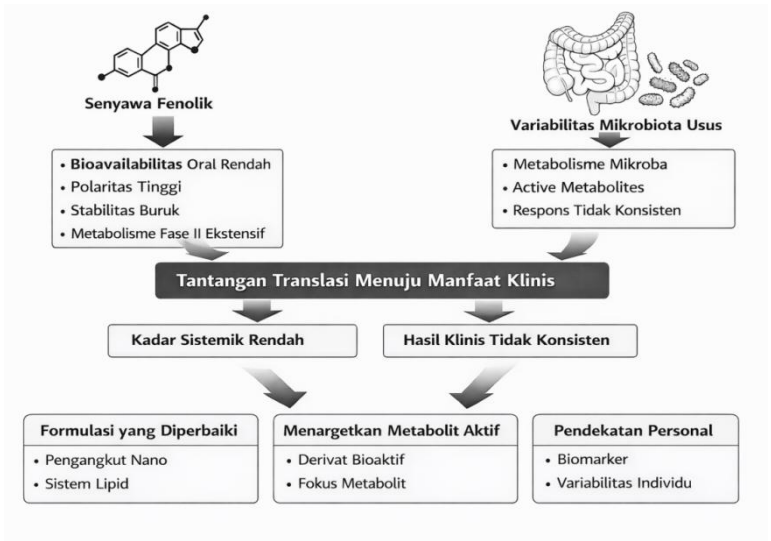
Meskipun senyawa fenolik menunjukkan aktivitas biologis yang kuat pada tingkat molekuler dan model praklinik, translasi temuan tersebut ke dalam manfaat klinis masih menghadapi tantangan signifikan. Tantangan utama berkaitan dengan keterbatasan farmakokinetik, terutama bioavailabilitas oral yang rendah akibat polaritas tinggi, stabilitas terbatas di saluran cerna, serta metabolisme fase II yang ekstensif di usus dan hati, sehingga konsentrasi sistemik senyawa induk sering kali jauh lebih rendah

dibandingkan dosis yang digunakan pada studi praklinik (Di Lorenzo et al., 2021; Manach et al., 2004, 2005).

Selain itu, peran mikrobiota usus menambah kompleksitas translasi senyawa fenolik. Biotransformasi oleh mikrobiota dapat menghasilkan metabolit aktif yang berkontribusi signifikan terhadap efek biologis *in vivo*, namun variasi komposisi mikrobiota antarindividu menyebabkan respons farmakologis yang tidak seragam. Variabilitas ini menjadi salah satu penyebab utama inkonsistensi hasil klinis dan menyulitkan penentuan dosis efektif yang bersifat universal (Alqudah & Claesen, 2024; Di Lorenzo et al., 2021; Favari et al., 2024).

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, berbagai strategi translasi telah dikembangkan, termasuk pendekatan formulasi farmasi untuk meningkatkan stabilitas dan absorpsi senyawa fenolik, serta pergeseran fokus dari senyawa induk ke metabolit aktif yang relevan secara fisiologis. Selain itu, integrasi biomarker respons dan pertimbangan variabilitas individu menjadi strategi penting untuk meningkatkan prediktabilitas efek klinis dan mendukung pendekatan terapi yang lebih terarah (Di Lorenzo et al., 2021; Manach et al., 2005; Perrone & Angelo, 2025).

Untuk mempermudah pemahaman mengenai hubungan antara keterbatasan farmakokinetik, peran mikrobiota usus, serta strategi yang dikembangkan dalam mendukung keberhasilan translasi senyawa fenolik, disajikan suatu kerangka konseptual dalam bentuk skema. Skema ini merangkum alur utama dari tantangan translasi senyawa fenolik menuju manfaat klinis, sekaligus menyoroti pendekatan strategis yang berpotensi menjembatani kesenjangan antara potensi biologis pada tingkat molekuler dan aplikasi klinis yang konsisten.



Gambar 2. Skema tantangan dan strategi translasi fenolik menuju manfaat klinis

Implikasi Farmasi Klinis Senyawa Fenolik

Tabel 3. Implikasi Farmasi Klinis Fenolik dan Pertimbangan Penggunaannya

Aspek Farmasi Klinis	Implikasi Utama	Pertimbangan Klinis	Referensi
Posisi terapi	Terapi adjuvan / preventif	Tidak menggantikan terapi standar; digunakan sebagai pendukung pada penyakit kronis	(Alotaibi et al., 2021; Ciupei et al., 2024)
Bioavailabilitas	Rendah dan bervariasi	Efektivitas klinis bergantung formulasi, dosis, dan faktor individu	(Di Lorenzo et al., 2021; Manach et al., 2004)
Dosis efektif	Tidak universal	Hubungan dosis–respons tidak linear; sulit diekstrapolasi dari studi praklinik	(Manach et al., 2004; Perrone & Angelo, 2025)
Metabolisme & mikrobiota	Menentukan bioaktivitas <i>in vivo</i>	Variasi mikrobiota menyebabkan respons klinis tidak konsisten	(Di Lorenzo et al., 2021; Favari et al., 2024)
Keamanan	Umumnya aman pada dosis dietetik	Perlu kehati-hatian pada penggunaan dosis tinggi atau jangka panjang	(World Health Organization, 2022)
Interaksi obat–herbal	Potensi modulasi enzim & transporter	Risiko pada pasien polifarmasi dan penyakit kronis	(Fasinu et al., 2012; Surana et al., 2021)
Pendekatan masa depan	Personalisasi terapi	Biomarker dan metabolit aktif sebagai dasar terapi terarah	(Di Lorenzo et al., 2021)

Tabel 3 merangkum implikasi farmasi klinis utama senyawa fenolik beserta pertimbangan penggunaannya dalam praktik klinis. Secara umum, senyawa fenolik lebih tepat diposisikan sebagai terapi adjuvan atau agen preventif, bukan sebagai

pengganti terapi standar, khususnya pada penyakit kronis dengan patogenesis multifaktorial. Posisi ini didukung oleh bukti bahwa meskipun senyawa fenolik menunjukkan aktivitas biologis yang luas, efektivitas klinisnya sangat dipengaruhi oleh keterbatasan farmakokinetik. Bioavailabilitas polifenol umumnya rendah dan sangat bervariasi, sehingga efektivitas klinis bergantung pada strategi formulasi, dosis yang digunakan, serta faktor individu pasien, termasuk variabilitas metabolik dan fisiologis (Aatif, 2023; Di Lorenzo et al., 2021; Manach et al., 2004).

Selain itu, hubungan dosis–respons senyawa fenolik yang sering kali tidak linear menyebabkan dosis efektif bersifat tidak universal dan sulit diekstrapolasi secara langsung dari studi praklinik ke manusia. Variasi metabolisme dan komposisi mikrobiota usus turut menentukan bioaktivitas *in vivo* dan berkontribusi terhadap respons klinis yang tidak konsisten antarindividu (Di Lorenzo et al., 2021). Dari perspektif keamanan, senyawa fenolik umumnya aman pada dosis dietetik, namun penggunaan dalam dosis tinggi atau jangka panjang memerlukan kehati-hatian, terutama terkait potensi interaksi obat–herbal melalui modulasi enzim metabolisme dan transporter obat (Fasinu et al., 2012; Surana et al., 2021; World Health Organization, 2022). Dengan demikian, tabel ini menegaskan bahwa penerapan senyawa fenolik dalam praktik farmasi klinis harus dilakukan secara rasional, berbasis bukti, dan terintegrasi dengan terapi konvensional.

KESIMPULAN DAN SARAN

Senyawa fenolik memiliki potensi signifikan sebagai agen terapeutik translasi berkat keragaman struktur kimia dan mekanisme farmakologis multitarget yang memodulasi jalur inflamasi, stres oksidatif, metabolisme, dan fungsi endotel, khususnya pada penyakit kronis multifaktorial. Namun, keberhasilan translasi klinisnya masih dibatasi oleh kendala farmakokinetik, terutama rendahnya bioavailabilitas oral, metabolisme fase II yang ekstensif, serta pengaruh mikrobiota usus yang menyebabkan variabilitas respons antarindividu, sehingga memunculkan kesenjangan antara bukti praklinik dan hasil klinis. Oleh karena itu, senyawa fenolik saat ini lebih tepat diposisikan sebagai terapi adjuvan atau agen preventif dibandingkan sebagai pengganti terapi konvensional. Ke depan, pengembangan senyawa fenolik sebagai agen terapeutik translasi memerlukan pendekatan multidisipliner yang mencakup optimasi formulasi farmasi, fokus pada metabolit aktif yang relevan secara fisiologis, integrasi biomarker

respons, serta desain studi klinis yang mempertimbangkan variabilitas individu, keamanan jangka panjang, dan potensi interaksi obat–herbal, guna memperkuat bukti klinis dan mendukung penerapan terapi berbasis bukti.

DAFTAR PUSTAKA

- Aatif, M. (2023). *Current Understanding of Polyphenols to Enhance Bioavailability for Better Therapies*.
- Alotaibi, B. S., Ijaz, M., Buabeid, M., & Kharaba, Z. J. (2021). *Therapeutic Effects and Safe Uses of Plant-Derived Polyphenolic Compounds in Cardiovascular Diseases : A Review*. 4713–4732.
- Alqudah, S., & Claesen, J. (2024). Mechanisms of gut bacterial metabolism of dietary polyphenols into bioactive compounds ABSTRACT. *Gut Microbes*, 16(1). <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2426614>
- Appeldoorn, M. M., Venema, D. P., Peters, T. H. F., Koenen, M. E., Arts, I. C. W., Vincken, J.-P., Gruppen, H., Keijer, J., & Hollman, P. C. H. (2009). Some Phenolic Compounds Increase the Nitric Oxide Level in Endothelial Cells in Vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(17), 7693–7699. <https://doi.org/10.1021/jf901381x>
- Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., & Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 20(3), 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
- Behl, T., Upadhyay, T., Singh, S., Chigurupati, S., Alsubayiel, A. M., Stoicescu, M., Radu, A., & Bungau, S. G. (2021). *Polyphenols Targeting MAPK Mediated Oxidative Stress and*. 1–24.
- Ciupei, D., Colișar, A., Leopold, L., Stănilă, A., & Diaconeasa, Z. M. (2024). Polyphenols: From Classification to Therapeutic Potential and Bioavailability. *Foods*, 13(24), 1–36. <https://doi.org/10.3390/foods13244131>
- Di Lorenzo, C., Colombo, F., Biella, S., Stockley, C., & Restani, P. (2021). Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/nu13010273>
- Fasinu, P. S., Bouic, P. J., & Rosenkranz, B. (2012). *An overview of the evidence and mechanisms of herb – drug interactions*. 3(April), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00069>
- Favari, C., Alvarenga, R. De, Lorena, S., Tosi, N., Mignogna, C., Cremonini, E., Manach, C., Bresciani, L., Del, D., & Mena, P. (2024). *Redox Biology Factors driving the inter-individual variability in the metabolism and bioavailability of (poly) phenolic metabolites : A systematic review of human studies*. 71(February). <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103095>
- Festa, J., Hussain, A., Al-hareth, Z., Bailey, S. J., Singh, H., & Boit, M. Da. (2024). *Phenolic Metabolites Protocatechuic Acid and Vanillic Acid Improve Nitric Oxide Bioavailability via the Akt-eNOS Pathway in Response to TNF- α Induced*

Oxidative Stress and Inflammation in Endothelial Cells.

- Gasmi, A., Mujawdiya, P. K., Noor, S., Lysiuk, R., Darmohray, R., Piscopo, S., Lenchyk, L., Antonyak, H., Dehtiarova, K., & Shanaida, M. (2022). *Polyphenols in Metabolic Diseases*.
- Grover, J., & Jachak, S. M. (2015). *RSC Advances Coumarins as privileged scaffold for anti-inflammatory drug development*. 38892–38905. <https://doi.org/10.1039/C5RA05643H>
- Intharuksa, A., Kuljarusnont, S., Sasaki, Y., & Tungmunthum, D. (2024). *Flavonoids and Other Polyphenols : Bioactive Molecules from Traditional Medicine Recipes / Medicinal Plants and Their Potential for Phytopharmaceutical and Medical Application*.
- Izzo, A. A., & Ernst, E. (2009). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*, 69(13), 1777–1798. <https://doi.org/10.2165/11317010-000000000-00000>
- Khanbabaee, K., & van Ree, T. (2001). Tannins: Classification and Definition. *Nat. Prod. Rep.*, 18(6), 641–649. <https://doi.org/10.1039/B101061L>
- Khanna, S., Kumar, S., Sharma, P., Daksh, R., & Nandakumar, K. (2025). Flavonoids regulating NLRP3 inflammasome : a promising approach in alleviating diabetic peripheral neuropathy. In *Inflammopharmacology* (Vol. 33, Issue 5). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s10787-025-01729-7>
- Kruk, J., Hassan, B., Enein, A., Duchnik, E., & Marchlewicz, M. (2022). Antioxidative properties of phenolic compounds and their effect on oxidative stress induced by severe physical exercise. *The Journal of Physiological Sciences*, 1–24. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00845-1>
- Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic acids : Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, 24, e00370. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370>
- Lewandowska, U. (2022). *Polyphenols and the potential mechanisms of their therapeutic benefits against inflammatory bowel diseases*. 95(June). <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105181>
- Lippolis, T., Cofano, M., Caponio, G. R., De Nunzio, V., & Notarnicola, M. (2023). Bioaccessibility and Bioavailability of Diet Polyphenols and Their Modulation of Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3813. <https://doi.org/10.3390/ijms24043813>
- Mamun, A. Al, Shao, C., Geng, P., Wang, S., & Xiao, J. (2024). *Polyphenols Targeting NF- κ B Pathway in Neurological Disorders : What We Know So Far ?* 20. <https://doi.org/10.7150/ijbs.90982>
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97

- bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1 Suppl), 230S-242S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230s>
- Nani, A., & Tehami, W. (2023). Targeting inflammasome pathway by polyphenols as a strategy for pancreatitis, gastrointestinal and liver diseases management: an updated review. *Frontiers in Nutrition*, 10(August), 14–16. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1157572>
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83, 770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270–278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
- Perrone, P., & Angelo, S. D. (2025). Hormesis and health : molecular mechanisms and the key role of polyphenols. *Food Chemistry Advances*, 7(April), 101030. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2025.101030>
- Rudrapal, M., Rakshit, G., Singh, R. P., Garse, S., Khan, J., & Chakraborty, S. (2024). Dietary Polyphenols: Review on Chemistry/Sources, Bioavailability/Metabolism, Antioxidant Effects, and Their Role in Disease Management. *Antioxidants*, 13(4), 429. <https://doi.org/10.3390/antiox13040429>
- Saad, A. M., Mohammed, D. M., Alkafaas, S. S., Ghosh, S., Negm, S. H., Ibrahim, E. H., & Abuqamar, S. F. (2025). *Dietary polyphenols and human health : sources , biological activities , nutritional and immunological aspects , and bioavailability – a comprehensive review*. November, 1–44. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1653378>
- Saha, S., Sachivkina, N., Lenchenko, E., Pilshchikova, O., & Muraev, A. (2025). *Activation of the Nrf2 Signaling Pathway as a Therapeutic Strategy Against Periodontal Disease : A Narrative Review*. Figure 1, 1–14.
- Scapagnini, G., & Sonya, V. (2017). *Nutritional Neuroprotective Strategy for Cognitive and*. 44(2), 192–201. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8181-5>. Modulation
- Shahidi, F., Danielski, R., & Ikeda, C. (2021). *Phenolic compounds in cereal grains and effects of processing on their composition and bioactivities: a review*. 39–50. <https://doi.org/10.31665/JFB.2021.15281>
- Sieniawska, E. (2015). *Natural Product Communications*. C.
- Smoliga, J., Baur, J., & Hausenblas, H. (2011). Resveratrol and health - A comprehensive review of human clinical trials. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55, 1129–1141. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100143>
- Stefanachi, A., Muncipinto, G., & Leonetti, F. (2023). *Editorial : Coumarins : New synthetic approaches and new pharmacological applications*. January, 1–2. <https://doi.org/10.3390/molecules23020250>
- Surana, A. R., Agrawal, S. P., Kumbhare, M. R., & Gaikwad, S. B. (2021). *Current perspectives in herbal and conventional drug interactions based on clinical manifestations*.

- Wang, T., Xu, H., Dong, R., Wu, S., Guo, Y., & Wang, D. (2023). Effectiveness of targeting the NLRP3 inflammasome by using natural polyphenols : A systematic review of implications on health effects. *Food Research International*, 165(August 2022), 112567. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112567>
- Wang, X., Cao, Y., Chen, S., Lin, J., Bian, J., & Huang, D. (2021). Anti-Inflammation Activity of Flavones and Their Structure–Activity Relationship. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(26), 7285–7302. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02015>
- WHO. (2021). *Key Technical Issues of Herbal Medicines*.
- World Health Organization. (2022). *WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019--2022*. World Health Organization.
- Zhang, W., Qi, S., Xue, X., Naggar, Y. Al, & Wu, L. (2021). *Understanding the Gastrointestinal Protective Effects of Polyphenols using Foodomics-Based Approaches*. 12(July), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671150>