

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Kolesterol

2.1.1 Definisi dan Fungsi Kolesterol

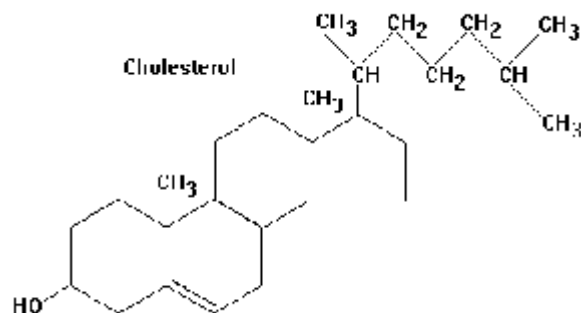
Kolesterol merupakan salah satu komponen lemak. Lemak merupakan salah satu zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh kita disamping zat gizi lain seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral. Lemak menjadi salah satu sumber energi yang memberikan kalori paling tinggi. Disamping sebagai salah satu sumber energi, sebenarnya lemak atau khususnya kolesterol memang merupakan zat yang sangat dibutuhkan oleh tubuh kita terutama untuk membentuk dinding sel-sel dalam tubuh (Muhammad, 2009).

Kolesterol yang kita butuhkan tersebut, secara normal diproduksi sendiri oleh tubuh dalam jumlah yang tepat. Tetapi ia bisa meningkat jumlahnya karena asupan makanan yang berasal dari lemak hewani, telur dan serta makanan-makanan yang dewasa ini disebut sebagai makanan sampah (*junkfood*). Kolesterol dalam tubuh yang berlebihan akan tertimbun di dalam dinding pembuluh darah dan menimbulkan suatu kondisi yang disebut aterosklerosis yaitu penyempitan atau pengerasan pembuluh darah. Kondisi ini merupakan cikal bakal terjadinya penyakit jantung dan stroke (Pangastuti, 2011).

Kolesterol merupakan lipid amfipatik yang penting dalam pengaturan permeabilitas dan fluiditas membran, dan juga sebagai lapisan luar lipoprotein plasma. Kolesterol adalah sterol yang paling dikenal oleh masyarakat. Kolesterol

mempunyai fungsi ganda yaitu di satu sisi diperlukan dan di sisi lain membahayakan, bergantung seberapa banyak terdapat di dalam tubuh dan di bagian mana (Almatsier, 2008).

Kolesterol merupakan sebuah struktur organik yang mempunyai berat molekul 386 Da dan memiliki 27 atom karbon, dimana 17 diantaranya tergolong kepada empat cincin yang tergabung, dua termasuk kepada kelompok metil bersegi yang lengket pada pertemuan cincin AB dan CD, dan delapan adalah pada rantai sisi perifer. Kolesterol tersusun oleh karbon hidrogen dan karbon, dengan kelompok hidroksil soliter berlekatan pada C3. Kolesterol juga hampir jenuh secara sempurna, memiliki hanya satu ikatan ganda C5 dan C6 (Sianipar, 2011).



Gambar 2.1. Struktur kolesterol.

(Sumber: Mayes, 1996 dalam Irama 2009)

Dalam berbagai proses metabolisme tubuh, kolesterol juga mengambil peran penting diantaranya :

1. Proses pembentukan sel-sel dalam tubuh, lemak berperan sebagai pembentuk dinding-dinding sel.
2. Dibutuhkan untuk bahan dasar pembentukan hormon-hormon steroid.

3. Membuat asam empedu untuk proses emulsi lemak.
4. Dibutuhkan untuk membuat vitamin D dan juga berperan sebagai bahan untuk membuat hormon - hormon sex dan kortikosteroid.

(Pangastuti, 2011)

Tabel 2.1 Pemeriksaan Kadar kolesterol (mg/dl)

	Baik	Batas Maksimal	Buruk
Total Kolesterol	Di bawah 200	200 – 240	Di atas 240
HDL Kolesterol	Di atas 45	35 – 45	Di bawah 35
LDL Kolesterol	Di bawah 130	130 – 160	Di atas 160
HDL Kolesterol	Di bawah 4,5	4,5 – 5,5	Di atas 5,5
LDL / HDL	Di bawah 3	3 – 5	-
Trigliserida	Di bawah 200	200 – 400	Di atas 400

Sumber : (Pranawati, 2007)

2.1.2 Biosintesis kolesterol

Menurut Murray, dkk (2012), Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap sebagai berikut :

1. Tahap pembentukan mevalonat, yang merupakan senyawa enam-karbon, disintesis dari asetil-KoA.
2. Unit isoprenoid dibentuk dari mevalonat dengan menghilangkan CO₂.
3. Enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk skualen.
4. Skualen mengalami siklisasi untuk menghasilkan senyawa steroid induk, yaitu lanosterol.
5. Kolesterol dibentuk dari lanosterol setelah melalui beberapa tahap lebih lanjut, termasuk menghilangkan tiga gugus metil

Kolesterol merupakan zat yang berguna untuk menjalankan fungsi tubuh. Selain berguna untuk proses metabolisme, kolesterol berguna untuk membungkus jaringan saraf (mielin), melapisi selaput sel, dan melarutkan vitamin. Kolesterol pada anak-anak dibutuhkan untuk mengembangkan jaringan otak. Kolesterol secara khas adalah produk metabolisme hewan, oleh karena itu terdapat pada makanan yang berasal dari hewan seperti kuning telur, daging, hati dan otak. Setiap hari, sekitar 1 gram kolesterol dikeluarkan dari tubuh, separuhnya di dalam tinja setelah mengalami konversi menjadi asam empedu. Sisanya diekskresikan sebagai kolesterol. Koprostanol adalah sterol utama dalam tinja, senyawa ini dibentuk dari kolesterol oleh bakteri di usus dibagian bawah (Murray, Granner, dan Rodwell, 2009).

2.1.3 Metabolisme kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu komponen lemak atau lipid. Seperti kita ketahui, lemak merupakan salah satu zat gizi yang sangat diperlukan oleh tubuh kita selain zat gizi lain, seperti karbohidrat, protein, vitamin dan mineral. Lemak merupakan salah satu sumber energi yang memberikan kalori paling tinggi. Selain sebagai salah satu sumber energi, lemak atau khususnya kolesterol memang merupakan zat yang sangat dibutuhkan oleh tubuh kita dan memiliki peranan penting dalam kehidupan manusia. Kolesterol secara terus-menerus dibentuk atau disintesis di dalam hati (liver). Bahkan, sekitar 70% kolesterol dalam darah merupakan hasil sintesis di dalam hati, sedangkan sisanya berasal dari asupan makanan (Anies, 2015).

Kolesterol diabsorpsi di usus dan ditransport dalam bentuk kilomikron menuju hati, kolesterol dibawa oleh VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) untuk membentuk LDL melalui perantara IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). LDL akan membawa kolesterol ke seluruh jaringan perifer sesuai dengan kebutuhan. Sisa kolesterol di perifer akan berikatan dengan HDL dan dibawa kembali ke hati agar tidak terjadi penumpukan di jaringan. Kolesterol yang ada di hati diekskresikan menjadi asam empedu yang sebagian dikeluarkan melalui feses, sebagian asam empedu diabsorpsi oleh usus melalui vena porta hepatic yang disebut dengan siklus enterohepatik (Widman, 2010).

2.2 Jenis kolesterol

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas tidak larut dalam cairan plasma. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein ini bertugas mengangkut lipid dari tempat sintesisnya menuju tempat penggunaannya. Lipoprotein dibagi menjadi 5 bagian yakni kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (Anies, 2014).

2.2.1 VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)

VLDL Lipoprotein ini mengandung trigliserida terbanyak setelah kilomikron, tersusun atas 7-10% protein. VLDL dibentuk di dalam hati, ukurannya lebih kecil dari kilomikron tetapi berat jenisnya lebih besar. Waktu paruh VLDL 26nzi min pendek kira-kira 12 jam, tetapi

pembentukannya bersifat konstan walaupun dalam keadaan puasa. VLDL di metabolisme oleh LPL pada permukaan sel endotel kapiler, akibatnya secara progresif ukuran partikel menjadi kecil dan akhirnya menjadi IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*). Sekitar 50 % IDL diubah oleh enzim HTGL (*Hepatic Triglyceride Lipase*) menjadi LDL. 26nzi mini terdapat pada endotel vascular hepar dan menyebabkan bertambahnya pelepasan asam lemak dan apo E dari IDL.

2.2.2 LDL (*Low density lipoprotein*)

LDL merupakan lipoprotein yang mengangkut kolesterol terbesar untuk disebarkan ke seluruh jaringan tubuh dan pembuluh darah. LDL sering disebut kolesterol jahat karena efeknya yang arterogenik (mudah melekat pada dinding pembuluh darah), sehingga dapat menyebabkan penumpukan lemak dan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis). Kadar LDL di dalam darah sangat tergantung dari lemak jenuh yang masuk. Semakin banyak lemak jenuh yang masuk, semakin menumpuk pula LDL. Hal ini disebabkan LDL merupakan lemak jenuh yang tidak mudah larut.

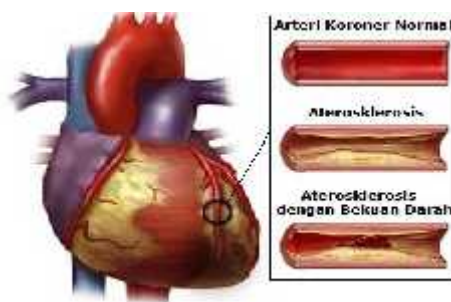
2.2.3 HDL(*High density lipoprotein*)

HDL mengandung protein yang tinggi dan rendah kolesterol dan fosfolipid. HDL merupakan lipoprotein yang mengandung Apo A, yang memiliki efek anti-arterogenik, sehingga disebut kolesterol baik. Fungsi utamanya adalah membawa kolesterol bebas dari dalam endotel dan mengirimkannya ke pembuluh darah perifer, lalu keluar tubuh lewat empedu. Dengan demikian, penimbunan kolesterol di perifer menjadi berkurang

2.2.4 Kolesterol dan hubungannya pada beberapa penyakit

Gejala kolesterol tinggi umumnya sulit dikenali dan bahkan ada yang tidak menimbulkan gejala sama sekali. Bagi sebagian orang, gejala kolesterol tinggi akan terasa dengan timbulnya berbagai keluhan tertentu, seperti sendi terasa sakit, merasakan vertigo atau migrain yang sering kambuh. Kadar kolesterol yang tinggi dalam darah menyebabkan aliran darah menjadi kental karena banyak mengandung lemak (Anung, 2012).

Kadar kolesterol normal pada manusia kurang dari 200 mg/dl. Kenaikan kadar kolesterol di dalam darah merupakan faktor resiko dalam pembentukan penyakit jantung koroner. Kolesterol dan lemak berhubungan erat dengan timbulnya *aterosklerosis*, endapan lemak dan garam-garam lain dalam dinding pembuluh darah nadi (arteri) sehingga pembuluh darah menjadi kaku (*sklerosis*), yang mengakibatkan menurunnya aliran darah pada bagian yang seharusnya mendapat suplai. Jika sklerosis menyerang arteri koronaria yang menyalurkan darah ke dalam otot jantung maka jantung kekurangan suplai oksigen dan terjadilah *angina pectoris* atau infark jantung, yaitu suatu keadaan ketika jantung tidak dapat menjalankan fungsinya dengan baik (Uripi, 2002 dalam Suparman, 2009). Gambar 2.2 menjelaskan bagaimana terjadinya aterosklerosis.



Gambar 2.2. Proses terjadinya aterosklerosis (Obat Penyakit Ginjal, 2012)

Hal ini dibuktikan oleh para ahli, LDL kolesterol merupakan penyebab langsung terjadinya aterosklerosis. Oleh karena itu, penurunan kadar LDL kolesterol akan mengurangi resiko aterosklerosis sehingga akan mengurangi pula resiko timbulnya penyakit jantung koroner dan stroke (Anies, 2012). Aterosklerosis adalah proses penumpukan lemak dan kolesterol menjadi plak pada dinding pembuluh darah. Adanya endapan lemak dan kolesterol di dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah mengeras dan tidak elastis menyebabkan diameter pembuluh darah mengecil menyebabkan hambatan aliran darah. Endapan lemak dan kolesterol seiring dengan berjalannya waktu dapat menebal membentuk plak yang berukuran lebih besar. Plak seperti ini suatu waktu dapat rapuh dan lepas terbawa aliran darah kemudian menyumbat pembuluh darah.(Yudi Garnadi, 2012).

2.3 Obat-Obat Penurun Kolesterol

Hiperlipidemia adalah keadaan dimana kadar lipoprotein darah meningkat. Dapat dibedakan dua jenis, yakni: Hiperkolesterolemia dengan peningkatan kadar LDL dan kolesterol total dan hipertrigliseridemia dengan peningkatan kadar trigliserida (Tjay dan Rahardja, 2012).

Prinsip utama pengobatan hiperlipidemia ialah mengatur diet yang mempertahankan berat badan normal dan mengurangi kadar lipid plasma (Suyatna, 2007). Langkah pengaturan diet selalu dimulai dahulu dan tindakan tersebut mungkin dapat menghindari perlunya penggunaan obat (Katzung, 2012).

2.3.1 Obat penurun kolesterol secara sintesis

Saat ini dikenal 6 jenis obat yang dapat memperbaiki profil lipid serum yaitu bile acid sequestrans, HMG-CoA reductase inhibitor, derivat asam fibrat, asam nikotik, azatimibe, dan asam lemak omega-3.

2.3.2 Bile acid sequestrans

Terdapat tiga jenis bile acid sequestrans yaitu cholestyramin, colestipol, dan colesevelam. Obat ini tidak diserap di usus, dan bekerja mengikat asam empedu di usus halus dan akan dikeluarkan dengan tinja. Dengan demikian asam empedu yang kembali ke hati menurun, hal ini memecahkan kolesterol lebih banyak untuk menghasilkan asam empedu yang dikeluarkan ke usus. Akibatnya kolesterol darah akan lebih banyak ditarik kehati sehingga kolesterol serum menurun. Obat golongan resin ini dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL sebesar 15-20 %. Obat ini digunakan untuk pasien dengan hiperkolesterolemia saja (Sudoyo, 2007).

2.3.3 HMG CoA reductase inhibitors

Obat golongan ini ada enam jenis yaitu lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, dan pravastatin. Obat ini bekerja mencegah kerjanya enzim HMG CoA reduktase yaitu suatu enzim di hati yang berperan pada sintesis kolesterol. Dengan menurunnya sintesis kolesterol di hati akan menurunkan sintesis Apoprotein B100, juga meningkatkan reseptor LDL pada permukaan hati. Dengan demikian kolesterol-LDL darah akan ditarik ke hati, sehingga akan menurunkan kolesterol-LDL dan juga VLDL.

Efek samping yang terjadi adalah adanya miositis yang ditandai dengan nyeri otot dan meningkatnya kadar creatinin phosphokinase. Efek samping lainnya ialah terjadinya gangguan fungsi hati. Maka penting untuk memantau fungsi hati.

Dampaknya ada kolerasi antara efek samping dengan dosis obat, makin tinggi dosis makin besar kemungkinan terjadinya efek samping obat (Sudoyo, 2007).

Simvastatin memiliki duration of action yang panjang. Kelebihannya meskipun menghambat HMG CoA reduktase, kolesterol hati tidak langsung drop, karena hepatosit mengkompensasi setiap penurunan kolesterol dengan meningkatkan sintesis reseptor Kolesterol-LDL. Karena pada saat reduktase dihambat, hepatosit juga harus memenuhi permintaan kolesterol dengan penyerapan dari darah. Sehingga konsentrasi Kolesterol-LDL darah menurun dan pembersihan hati dari plasma meningkat (Sudoyo, 2007).

2.3.4 Derivat asam fibrat

Terdapat empat jenis yaitu gemfibrozil, bezafibrat, dan ciprofibrat. Obat ini menurunkan trigliserida plasma, selain menurunkan sintesis trigliserida di hati. Obat ini bekerja mengaktifkan enzim lipoprotein lipase yang kerjanya memecahkan trogliserida. Selain menurunkan kadar trigliserida, obat ini juga meningkatkan kadar Kolesterol-HDL yang diduga melalui peningkatan Apoprotein A-I, dan A-II (Sudoyo, 2007).

2.3.5 Asam nikotinak

Asam nikotinak sebagai sediaan lepas lambat sehingga absorpsinya di usus berjalan lambat agar efek sampingnya berkurang. Obat ini diduga menghambat

enzim hormone sensitive lipase di jaringan adiposa, dengan demikian akan mengurangi jumlah asam lemak bebas. Diketahui bahwa asam lemak bebas ada dalam darah sebagian akan ditangkap oleh hati dan akan menjadi sumber pembentukan VLDL. Dengan menurunnya sintesis dalam hati, akan mengakibatkan penurunan kadar trigliserida, dan juga Kolesterol-LDL di plasma. Pemberian asam nikotinic ternyata juga meningkatkan kadar Kolesterol-HDL. Obat ini sering disebut spectrum lipid lowering agent (Sudoyo, 2007).

2.3.6 Ezetimib

Ezetimib tergolong obat penurun lipid yang terbaru dan bekerja sebagai penghambat selektif penyerapan kolesterol baik yang berasal dari makanan maupun dari asam empedu di usus halus. Pada umumnya obat ini tidak secara tunggal (Sudoyo, 2007).

2.3.7 Lemak Omega-3

Minyak ikan kaya akan omega-3 yaitu asam eicosapentanoic (EPA) dan asam docosahexanoic (DHA). Minyak ikan menurunkan sintesis VLDL. Dengan demikian dapat juga menurunkan kadar kolesterol (Sudoyo, 2007).

2.3 Anggur Hitam

2.3.1 Toksonomi Anggur Hitam

Klasifikasi anggur sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Division : *Magnoliophyta*

Class : *Magnoliopsida*

Order : *Vitales*

Family : *Vitaceae*

Genus : *Vitis*

Species : *Vitis vinifera* Linn (Setiadi, 2005 dalam Regunawati, 2014).



Gambar 2.3 Buah Anggur Hitam (Yuwono, 2015)

2.3.2 Deskripsi Tanaman

Anggur merupakan tanaman buah berupa perdu merambat yang termasuk ke dalam keluarga *Vitaceae*. Tumbuhan ini berbentuk semak, Batang berkayu, berbentuk silindris, warna kecoklatan, permukaan kasar. Arah tumbuh batang memanjat, arah tumbuh cabang membelit. Pengadaan benih dapat dilakukan dengan cara generatif (biji) dan vegetatif (cangkok, atau stek). Buah ini banyak

digemari oleh masyarakat, karena rasanya yang enak, biasanya digunakan untuk membuat jus anggur, jelly, minuman anggur, dan kismis, atau dimakan langsung. Tanaman ini sudah dibudidayakan sejak 4000 SM di Timur Tengah. Akan tetapi, proses pengolahan buah anggur menjadi minuman anggur, baru ditemukan pada tahun 2500 SM oleh bangsa Mesir. Hanya beberapa waktu berselang, proses pengolahan ini segera tersebar luas ke berbagai penjuru dunia, mulai dari daerah di Laut Hitam, Spanyol, Jerman, Perancis, dan Austria (Nurheti, 2012 dalam Rizka *et al.*, 2012).

Anggur dikelompokkan dalam kelas dikotil (biji berkeping dua). Daun anggur berbentuk jantung yang mempunyai tepi bergerigi dan tepinya berlekuk atau bercangap. Daunnya mempunyai tulang menjari, ujungnya runcing dan berbentuk bulat hingga lonjong. Jenis *Vitis vinifera*, daunnya tipis, berwarna hijau kemerahan dan tidak berbulu (Nurcahyo, 1999 dalam Regunawati, 2014).

Batang anggur dibiarkan tumbuh liar, batang anggur mempunyai cabang yang tidak jauh dari permukaan tanah. Sifat percabangan ini menjadikan anggur sebagai golongan tumbuhan semak. Batang dapat tumbuh dan berkembang hingga diameter lebih dari 10 cm. Awal pertumbuhan, batang anggur selalu mencari penopang, bisa berupa tanaman hidup atau benda mati. Anggur menggunakan bantuan cabang pembelit atau dikenal dengan sulur untuk tumbuh memanjat. Sulur ini tumbuh dengan membentuk lilitan (Nurcahyo, 1999 dalam Regunawati, 2014).

Akar anggur mempunyai perkembangan yang cepat jika tanahnya gembur, bila musim hujan akar anggur dapat muncul pada akar ranting. Ini membuat anggur mudah dikembangbiakkan dengan cara setek atau cangkok dibandingkan

dengan biji. Bunga anggur muncul pada ranting. Bunganya berbentuk malai. Malai muncul sebagai kumpulan bunga yang padat. Satu ranting bisa muncul lebih dari satu malai. Setelah bunga pada malai mekar akan tumbuh buah berupa bulatan kecil. Bulatan ini akan berubah warna sesuai dengan jenis tanaman anggur (Nurchahyo, 1999 dalam Regunawati, 2014).

2.3.3 Kandungan Kimia dan Kegunaan

Anggur mempunyai nilai gizi yang baik seperti vitamin, mineral, karbohidrat dan senyawa fitokimia. Polifenol merupakan komponen fitokimia yang terkandung dalam anggur karena mempunyai aktivitas biologi dan bermanfaat untuk kesehatan. Komponen polifenol diantaranya (flavonoid, saponin, tanin, asam fenolat, resveratrol). Seperti yang di paparkan Daru (2013) Sekitar 60-70% polifenol anggur ditemukan di bijinya. Biji anggur mengandung flavonoid (4-5%), salah satu jenis polifenol, termasuk kaempferol-3-O-glucosides, quercetin-3-O-glucosides, quercetin, dan myricetin. Flavonoid merupakan senyawa fitokimia pemberi warna ungu pada buah anggur (Daru, 2013).

Flavonoid merupakan senyawa fitokimia yang memberikan warna ungu pada anggur. Flavonoid dapat mencegah oksidasi LDL (kolesterol jahat) 20 kali lebih kuat daripada vitamin E, yang selama ini dikenal sebagai antioksidan alamai. Kandungan saponin pada anggur sangat bermanfaat untuk menghambat dan mencegah penyerapan kolesterol di dalam darah (Daru, 2013).

2.3.3.1 Senyawa Fenol

Senyawa fenol mempunyai peranan yang sangat penting dalam memberikan manfaat antioksidan pada buah dan sayuran. Kandungan senyawa fenol paling banyak ditemukan pada kulit, stem, daun dan biji dari anggur.

Senyawa fenol dipercaya dapat digunakan untuk membunuh bakteri (bakterisid) (Xia *et al.*, 2010).

2.3.3.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan komponen terbesar dalam senyawa fenol yang mempunyai struktur kimia C₆-C₃-C₆. Flavonoid terdapat dalam semua bagian anggur diantaranya kulit, daging, daun dan bijinya. Flavonoid pada prinsipnya mempunyai kandungan (+) *catechin*, (-) *epicatechin* dan polimer *procyanidin* (Dai and Russel, 2010 dalam). Flavonoid (flavonol, flavin, danisoflavon) merupakan senyawa antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas yang kuat dan menghambat peroksidasi lipid, mencegah aterosklerosis, memperkuat relaksasi vaskuler, dan memiliki khasiat antihipertensi. Selain itu, flavonoid menurunkan stroke dan memberikan efek kardioprotektif yang dapat menurunkan penyakit jantung koroner. Sejumlah flavonoid telah menjadi subjek penelitian ilmiah secara ekstensif dan menunjukkan berbagai jenis efek pelindung kardiovaskuler (Syamsudin, 2014).

Flavonoid, saponin, alkaloid, glikosida dan tannin yang terkandung dalam *Woodfordia fruticosa* telah dilaporkan aktif sebagai antioksidan pada hewan coba tikus. Efek hipolipidemia kemungkinan disebabkan oleh aksi individual atau sinergis komponen-komponen ini, dengan mengontrol hidrolisis lipoprotein tertentu dan *selective uptake* dan metabolisme pada jaringan tertentu. Kemungkinan, komponen-komponen menekan produksi enzim lipogenik atau dengan menghambat absorpsi kolesterol. Di samping itu adanya tanin yang memiliki efek diuretik kemungkinan juga ikut berkontribusi efek antihiperkolesterolemia (Khera and Aruna, 2012 dalam Kurniawati, 2015).

Flavonoid dan kandungan fitosterol lain pada *B.monniera* dilaporkan dapat menurunkan LDL, VLDL dan meningkatkan HDL dengan mereduksi kolesterol total plasma dan meningkatkan sensitivitas reseptor LDL (Khamesh and Tangarajan, 2012 dalam Kurniawati, 2015). Adanya senyawa fenolik dan bioflavonoid (seperti antosianin dan glikosida) memberikan efek antioksidan dan antihiperlipidemia karena telah diketahui bahwa flavonoid merupakan agen penangkap radikal bebas yang poten serta kemungkinan untuk menurunkan sters oksidatif dengan menginduksi enzim antioksidan (Ochani and Priscilla, 2009 dalam Kurniawati, 2015).

Flavonoid merupakan antioksidan poten yang dapat mencegah oksidasi LDL, memblokir pengambilan LDL oleh makrofag, mencegah pembentukan sel busa, dan mencegah aterosklerosis pada model hewan. Aktivitas antioksidan flavonoid dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu mengeruk oksigen reaktif/nitrogen, logam pengkelat, dalam menghambat reaksi perkembangan peroksidasi lipid. Penurunan kolesterol total oleh flavonoid juga dipicu oleh adanya penghambatan terhadap aktivitas HMG CoA reduktase atau meningkatkan ekskresi asam empedu dan kolesterol (Gross, 2004 dalam Kurniawati, 2015).

2.3.3.3 Antosianin

Antosianin merupakan kelompok flavonoid yang berperan sebagai pigmen yang memberikan warna ungu pada beberapa buah dan sayuran seperti anggur. Komponen ini bermanfaat sebagai antioksidan dan menginduksi 2-4 kali meningkatkan DNA fragmen (Indra, 2012).

2.3.3.4 Tannin

Tannin merupakan senyawa yang larut dalam air dan dapat ditemukan banyak pada banyak tumbuhan tingkat tinggi. Tanin dapat bereaksi dengan protein, enzim pencernaan, polisakarida dan molekul lain (Aiura and Maria, 2007). Tanin memiliki efek pada sistem biologi karena kemampuannya sebagai agen pengkhelat ion logam, agen presipitasi protein, dan antioksidan biologi (Hagerman, 2002 dalam Kurniawati, 2015).

2.3.3.5 Saponin

Saponin merupakan steroid atau triterpenoid glikosida, umum terdapat dalam banyak tumbuhan dan produk tumbuhan yang penting bagi manusia dan nutrisi hewan. Beberapa efek biologis dari saponin telah dilaporkan yaitu sebagai immunostimulan, meningkatkan permeabilitas membran, hipokolesterolemia, dan antikarsinogen.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan jika saponin dari sumber yang berbeda dapat menurunkan level serum kolesterol total pada hewan coba termasuk manusia. Sehingga dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan jika saponin memiliki efek hipokolesterolemia. Karena saponin terikat pada lumen usus, faktor-faktor seperti jumlah saponin dan kolesterol, dan adanya ligan dari kedua senyawa tersebut kemungkinan memegang peranan penting dalam aksi pengikatan saponin-kolesterol sehingga dapat memiliki efek hipokolesterolemia yang signifikan (Francis *et al.*, 2002 dalam Kurniawati, 2015).

Pada penelitian Kamesh dan Tangarajan (2012) dalam Kurniawati (2015) saponin bekerja dengan mengendapkan kolesterol dari misel dan ikut campur dengan sirkulasi enterohepatik asam empedu membuat usus tidak mungkin

diabsorpsi dan memaksa hati untuk memproduksi asam empedu lebih dari plasma kolesterol dan meningkatkan reduksi level plasma kolesterol (Kurniawati, 2015).

2.3.3.6 Asam Fenolat

Asam fenolat merupakan komponen terbesar kedua dalam polifenol. Asam fenolat mampu mengurangi oksidasi kolesterol jahat dan melawan sel kanker yang disebabkan oleh komponen *nitrosanim* akibat mengkonsumsi makanan kayanitrat. Asam fenolat terdiri atas *ellagic acid*, *chlorogenic acid*, *para coumeric acid*, asam *ferullat*, asam *fitat*, dan kurkumin (Astawan, 2010).

2.3.3.7 Resveratrol

Kandungan dalam buah anggur yang juga penting yaitu resveratrol. Resveratrol adalah salah satu senyawa polifenol yang terdapat pada tumbuhan dan dimanfaatkan dalam bidang medis. Senyawa tersebut digolongkan sebagai senyawa fitoaleksin, yaitu senyawa yang dihasilkan tanaman sebagai respon terhadap masuknya patogen atau penyakit. Resveratrol yang terdapat pada anggur berfungsi sebagai antioksidan yang kuat (Daru, 2013).

2.3.4 Kandungan Biji Anggur Hitam

Biji anggur mengandung flavonoid (4-5%), salah satu jenis polifenol, termasuk kaempferol-3-O-glucosides, quercetin-3-O-glucosides, quercetin, dan myricetin. Flavonoid merupakan senyawa fitokimia pemberi warna ungu pada buah anggur (Daru, 2013).

Sekitar 60-70% polifenol anggur ditemukan di bijinya. Polifenol biji anggur merupakan derivatives (turunan) flavan-3-ol. Komponen utamanya adalah (+)-catechins, (-)-epicatechins, (-)-epitacathecin-3-O-gallate, procyanidins dimers

(B1-B5), procyanidin C1, dan procyanidin B5-3'-gallate. Termasuk juga procyanidins atau proanthocyanidins yang sebagian besar heksamer. Anggur juga kaya akan anthocyanin, 3-glucosides, 3-acethylglucosides, 3-coumaroylglucosides, 3-caffeoylglucosides, 3,5-diglucosides, 3-acetyl-5-diglucosides, 3cou-maroyl-5-diglucosides, dan 3-caffeoyl-5-diglucosides of cyanidin, delphinidin, peonidin, petunidin, dan malvidin. Kandungan dalam buah anggur yang juga penting yaitu resveratrol. Reveratrol adalah salah satu senyawa polifenol yang terdapat pada tumbuhan dan dimanfaatkan dalam bidang medis (Daru, 2013).

2.3.5 Mekanisme Biji Anggur Hitam Dalam Menurunkan Kolesterol

Anggur mempunyai banyak khasiat bagi kesehatan karena kandungan kimia yang berada di dalamnya, salah satu di antaranya flavonoid. Flavonoid merupakan senyawa fitokimia yang memberikan warna ungu pada anggur. Flavonoid dapat mencegah oksidasi LDL (kolesterol jahat) 20 kali lebih kuat daripada vitamin E, yang selama ini dikenal sebagai antioksidan alami. Kandungan saponin pada anggur sangat bermanfaat untuk menghambat dan mencegah penyerapan kolesterol di dalam darah (Daru, 2013).

Sejumlah flavonoid yang terdapat pada buah anggur terbukti efektif untuk mencegah kerusakan dinding pembuluh darah yang mengawali aterosklerosis. Polifenol anggur terbukti efektif menurunkan laju oksidasi kolesterol LDL yang memicu peradangan pada dinding pembuluh darah. Serat dan saponin pada anggur akan menghambat penyerapan kolesterol ke dalam darah sehingga peningkatan kadar kolesterol darah dapat dikendalikan (Daru, 2013).

2.3.6 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian rebusan biji anggur hitam (*Vitis vinifera* Linn) terhadap penurunan kadar kolesterol mencit (*Mus musculus*).