

# Pemanfaatan Senyawa Flavonoid sebagai Antioksidan pada Penderita Hiperkolesterolemia: Studi Literatur

Rahmah Dara Ayunda<sup>1</sup>, Soufa Malita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Biokimia, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Biokimia, Program Studi Teknologi Pangan, Institut Teknologi dan Kesehatan Aspirasi, Lombok Timur, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i3.5388>

## Article Info

Received : September 12, 2024

Revised : September 24, 2024

Accepted : September 24, 2024

**Abstract:** Hypercholesterolemia is a condition characterized by abnormal lipid profiles in the blood, including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides. Hypercholesterolemia can trigger oxidative stress, which may lead to several chronic diseases, such as atherosclerosis, cardiovascular disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. The utilization of active compounds from plants, commonly found in Indonesian communities, is believed to provide positive effects on hypercholesterolemia. Active compounds like flavonoids, according to several studies, can act as antioxidants in suppressing the rate of oxidative stress. Oxidative stress is one of the major risk factors for hypercholesterolemia. The purpose of this literature review is to examine the mechanisms of flavonoid compounds as antioxidants in the treatment of hypercholesterolemia. This review was compiled by gathering articles from Google Scholar, Science Direct, Proquest, and Pubmed. The extracted data were analyzed to summarize findings related to the effects of flavonoid active compounds on hypercholesterolemia.

Flavonoid active compounds that can be isolated from plants have various positive effects on hypercholesterolemia. These positive effects may occur through various mechanisms, including acting as antioxidants to prevent oxidative stress, helping to increase levels of antioxidant enzymes, and regulating the expression of antioxidant genes such as SOD, CAT, and GSHPx. Flavonoids can also inhibit HMG-CoA reductase and enhance LDL receptors involved in cholesterol synthesis and transport. Flavonoids may also affect cholesterol efflux capacity in macrophages by inhibiting SR-A and CD36 receptors, while increasing ABCA1, ABCG1, and SR-B1. Flavonoids are compounds with potential in preventing and treating hypercholesterolemia through various mechanisms. The active mechanisms of flavonoids can influence the metabolic and genetic aspects of hypercholesterolemia patients.

**Keywords:** Hypercholesterolemia, Flavonoids, Antioxidants, Oxidative Stress.

**Citation:** Ayunda, R. D., & Malita, S. (2024). Pemanfaatan Senyawa Flavonoid sebagai Antioksidan pada Penderita Hiperkolesterolemia: Studi Literatur. *Jurnal Kedokteran Unram*, 13(3), 177-187. DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v13i3.5388>

## Pendahuluan

Hiperkolesterolemia disebut juga dengan hiperlipidemia merupakan suatu kondisi medis yang ditandai dengan terjadinya peningkatan *Low-Density Lipoprotein* (LDL) (<100 mg/dl), trigliserida (<150mg/dl), fosfolipid, lipid plasma dan kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal (<

200mg/dl) atau meningkat secara signifikan (Ramatillah, 2021). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 menunjukkan bahwa prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia cukup tinggi yaitu sekitar 35%. Data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 juga menunjukkan bahwa kadar kolesterol yang tinggi diperkirakan

Email: [rahmahdaraayunda@gmail.com](mailto:rahmahdaraayunda@gmail.com)

Copyright © (2024), The Author(s).

This article is distributed under a [Lisensi Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

menjadi penyebab 2.6 juta jiwa mengalami kematian. Hiperkolesterolemia ini berbahaya dikarenakan dapat menjadi faktor risiko berbagai macam penyakit, seperti aterosklerosis, penyakit kardiovaskular, stroke, diabetes mellitus tipe 2.

Hiperkolesterolemia sering dikaitkan dengan stress oksidatif, dikarenakan pada penderita hiperkolesterol kadar kolesterol yang tinggi akan bereaksi dengan radikal bebas dan membentuk lipid peroksida yang bersifat radikal. Lipid peroksida yang terbentuk menyerang molekul lipid stabil lainnya, sehingga jika siklus ini terus menerus terjadi, maka akan memicu peningkatan stress oksidatif di dalam tubuh. Kondisi hiperkolesterolemia juga dapat meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi yang dapat mengaktivasi sel-sel seperti monosit, makrofag dan limfosit, dimana keberadaan sel-sel ini menjadi marker terjadinya reaksi inflamasi pada tubuh (D'Erasmus et al., 2020; Faris, 2020). Terbentuknya radikal bebas pada penderita hiperkolesterolemia juga dapat terjadi melalui peningkatan NADH/NADPH oksidase. Hal ini menyebabkan terbentuknya lebih banyak radikal anion superoksida yang merupakan penyebab stres oksidatif (Munzel et al., 2017).

Upaya yang dapat dilakukan untuk menekan laju stres oksidatif pada penderita hiperkolesterolemia adalah dengan adanya antioksidan. Secara alami, manusia memiliki pertahanan tersendiri terhadap peningkatan laju stres oksidatif, yaitu dengan sintesis enzim antioksidan. Secara singkat, ketika terjadi stres oksidatif maka sel akan merespon dengan memicu translokasi faktor transkripsi *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) dari sitoplasma ke nucleus. Nrf2 di dalam sitosol akan lepas dari protein pengikatnya, yaitu Keap1 dan akan berpindah ke nukleus. Di dalam nucleus, Nrf2 akan berikatan dengan *antioxidant response element* (ARE) dan memicu pengaktifan gen-gen yang mengkode enzim-enzim antioksidan, seperti katalase, glutathion peroksidase dan superoksida dismutase (SOD) (Zheng et al., 2023).

Secara normal, tubuh akan menyeimbangkan pembentukan radikal bebas dengan enzim antioksidan tersebut. Namun pada kondisi hiperkolesterolemia pembentukan radikal yang terus-menerus membuat tubuh tidak dapat menekan peningkatan laju stres oksidatif, sehingga terjadi berbagai kerusakan sel yang berakibat pada keadaan patologis. Karena itu, perlu adanya penambahan senyawa yang dapat membantu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, seperti senyawa fitokimia yang dapat diperoleh dari tanaman (Munzel et al., 2017).

Saat ini banyak penelitian terkait peran senyawa fitokimia dalam menurunkan laju stres oksidatif. Senyawa fitokimia tersebut selain berperan sebagai antioksidan tambahan juga memiliki peran dalam

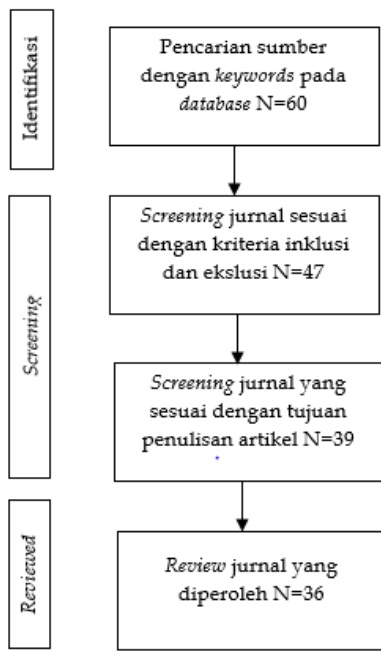
meningkatkan kadar enzim antioksidan tubuh serta meningkatkan ekspresi gen penyandinya. Salah satu jenis senyawa fitokimia yang memiliki peran sebagai antioksidan diantaranya adalah senyawa flavonoid.

Flavonoid merupakan jenis senyawa aktif yang memiliki sifat antioksidan dan mudah ditemui di dalam kehidupan masyarakat Indonesia karena terkandung di dalam berbagai tumbuhan yang ada di Indonesia. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki efek positif dalam penanganan berbagai penyakit. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis ingin mengkaji literatur terkait mekanisme aktif senyawa flavonoid sebagai antioksidan dalam penanganan hiperkolesterolemia.

## Metode

Penyusunan studi literatur ini dilakukan melalui proses pencarian artikel di database berskala nasional dan internasional, seperti Google Scholar, Science Direct, Proquest dan PubMed. Ditemukan beberapa artikel dari keempat database tersebut dengan kata kunci "Hiperkolesterolemia, flavonoid, antioksidan".

Kriteria inklusi dari pencarian artikel ini merupakan penelitian yang meneliti efek senyawa flavonoid pada hiperkolesterolemia dalam bentuk *literature review*, uji klinis baik secara *in vitro* maupun *in vivo* yang diterbitkan dalam jangka waktu 2014-2024. Kriteria eksklusi dari pencarian artikel ini adalah artikel non-ilmiah, editorial, maupun opini, dan artikel penelitian yang tidak dapat diakses secara lengkap. Data yang ditemukan digunakan untuk merangkum temuan terkait efek senyawa tersebut terhadap hiperkolesterolemia serta mekanisme kerjanya. Alur pencarian literatur dapat dilihat pada Gambar 1.

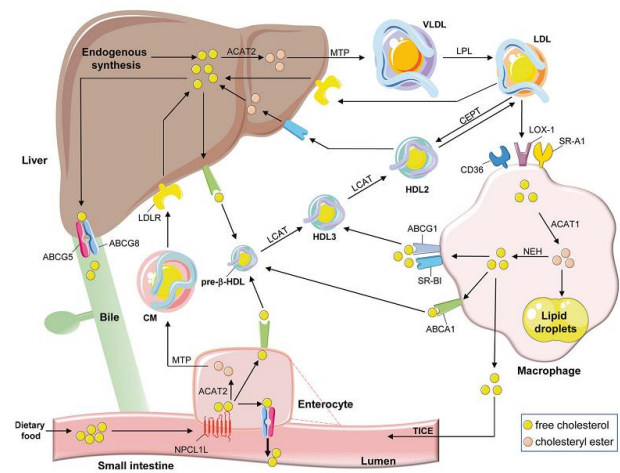


Gambar 1. Alur pencarian artikel

## Hiperkolesterolemia

### Definisi dan Patofisiologi

Hiperkolesterolemia disebut juga dengan hiperlipidemia merupakan suatu kondisi medis yang ditandai dengan terjadinya peningkatan *Low-Density Lipoprotein* (LDL) (<100 mg/dl), trigliserida (<150mg/dl), fosfolipid, lipid plasma dan kadar kolesterol dalam darah melebihi batas normal (< 200mg/dl) atau meningkat secara signifikan (Ramatillah, 2021). Kolesterol dapat diproduksi dalam tubuh yang berasal dari asupan makanan, sehingga tidak terkontrolnya asupan makanan yang mengandung tinggi lemak dapat mengakibatkan peningkatan LDL dan penurunan reseptor LDL (Sunarti, 2022). Serapan kolesterol dari makanan dimediasi oleh protein Niemann-Pick C1 Like-a (NPC1L1) di enterosit, kemudian diesterifikasi menjadi kolesterol ester (CE) oleh asil-CoA:kolesterol asiltransferase 2 (ACAT2), dengan bantuan ApoB-48 dikemas bersama trigliserida (TG) yang dimediasi oleh protein transfer trigliserida mikrosomal (MTP), untuk membentuk kilomikron (CM). Trigliserida (TG) dalam CM dihidrolisis dan dimanfaatkan, sebagian besar sisa kolesterol akan diserap melalui reseptor lipoprotein densitas rendah (LDLR) di hati (Duan, *et. al*, 2022). Regulasi transpor kolesterol ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Regulasi transport kolesterol (Duan, *et.al*, 2022)

Kolesterol yang tidak teresterifikasi dipompa kembali ke lumen usus oleh protein transpor ATP (ABC) G5 dan G8 (ABCG5/ABCG8) atau disintesis menjadi *pre-beta-HDL* oleh ABCA1 dan dilepaskan ke sirkulasi. Kolesterol yang disintesis secara endogen di hati diubah menjadi VLDL dengan TG, ApoB-100, dan sebagian besar VLDL kemudian diubah menjadi LDL, yang merupakan pembawa utama pengangkutan kolesterol endogen ke makrofag. Makrofag yang kelebihan kolesterol, ABCA1 dan ABCG1 sangat penting untuk penghabisan kolesterol. ABCA1 mampu berikatan dengan ApoA-I untuk memediasi produksi *pre-beta-HDL*, lesitin kolesterol asiltransferase (LCAT) selanjutnya partikel *pre-beta-HDL* menjadi HDL3, sedangkan ABCG1 dan SR-BI memediasi aliran kolesterol langsung ke HDL3. HDL3 selanjutnya diesterifikasi oleh LCAT untuk menghasilkan HDL2, dimana CE akhirnya diambil oleh SR-BI di hati dan diubah menjadi kolesterol bebas. Selain itu, CE pada partikel HDL2 dapat ditukar oleh cholesteryl ester transfer protein (CETP) menjadi partikel LDL, yang selanjutnya diambil oleh LDLR. Kelebihan kolesterol di hati diekskresikan ke dalam empedu yang dimediasi oleh ABCG5/ABCG8 dan akhirnya masuk ke lumen usus untuk diekskresikan melalui feses. Beberapa kolesterol lain dalam darah dapat dikeluarkan langsung ke lumen usus melalui jalur ekskresi kolesterol transintestinal (TICE) di enterosit (Duan, *et. al*, 2022).

Enzim *cholesterol acyltransferase* (ACAT) akan menyimpan kelebihan kolesterol hasil degradasi. Mekanisme pengaturan penghambatan jalur *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) menekan transkripsi gen reseptor LDL yang berakibat pada penghambatan pembentukan reseptor LDL. Sel dapat menyesuaikan jumlah reseptor LDL sehingga kolesterol yang dibutuhkan untuk metabolik tercukupi dan kolesterol yang dihasilkan tidak berlebihan (Sunarti, 2022). Penghambatan pembentukan reseptor LDL akan

meningkatkan penumpukan kolesterol dalam tubuh (hipokolesterolemia) sehingga terjadi penyempitan pembuluh darah arteri koroner yang berakibat pada risiko serangan jantung, stroke, tekanan darah tinggi, kegemukan dan masalah kesehatan lainnya (Alfithau *et.al*, 2023). Hiperkolesterolemia juga dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi terutama interleukin-1 $\alpha$ , tumor necrosis faktor- $\alpha$ , C-reaktive protein (Hasanah, 2016). Selain itu, peningkatan lipid plasma juga dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Begitu pula pada peningkatan trigliserida akan berefek juga pada peningkatan gula darah (Ramatillah, 2021).

### Epidemiologi Hiperkolesterolemia

Secara global menurut Data WHO (2019) kadar kolesterol yang tinggi diperkirakan menjadi penyebab 2.6 juta jiwa mengalami kematian. Sedangkan, di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa penduduk yang berusia di atas 15 tahun yang memiliki kadar kolesterol yang tinggi sebesar 21.2%, dengan proporsi perempuan sebesar 24% dan laki-laki dengan jumlah perempuan sebanyak 18.3%. Peningkatan usia merupakan salah satu faktor terjadinya peningkatan kadar kolesterol total pada seseorang. Hal ini menurut (Downer, *et.al*, 2014) salah satunya berkaitan dengan aktivitas reseptor LDL (LDLR) yang berkurang kinerjanya akibat pertambahan usia. Berkurangnya aktivitas LDLR ini menyebabkan banyaknya LDL yang menyebar di pembuluh darah sehingga mengakibatkan kolesterol tidak bisa didistribusikan ke hepatosit dan menumpuk di pembuluh darah.

### Faktor Risiko Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia termasuk dalam salah satu masalah kesehatan yang tidak bisa diabaikan. Faktor genetik merupakan salah satu penyebab hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia yang disebabkan oleh faktor genetik biasanya disebut juga *familial hypercholesterolemia* (FH). Seseorang dapat saja terjadi hiperkolesterolemia jika salah satu orang tua mengidap hiperkolesterolemia. Penyakit ini punya pola transmisi dominan autosomal yang menyebabkan terjadinya mutasi pada gen reseptor LDL, dan mutasi pada gen apolipoprotein B (APOB) dan proprotein konvertase subtilisin/gen kexin tipe 9 (PCSK9) (Perez, *et.al*, 2021).

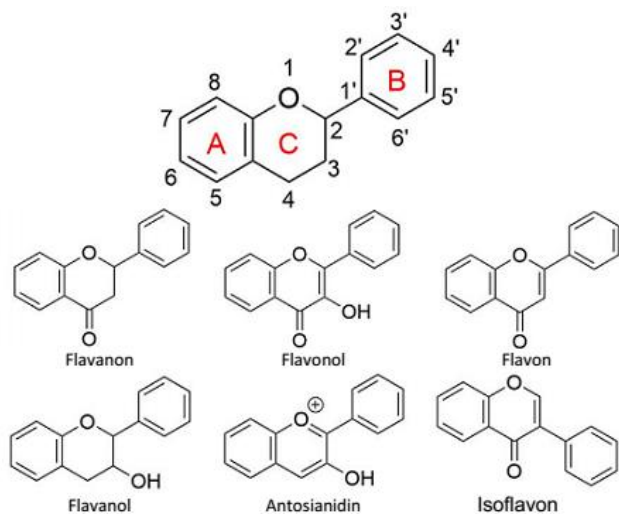
Kebanyakan pasien FH menunjukkan sifat autosomal dominan. Hiper-LDL kolesterolemia akan tetap ada pada penderita hiperkolesterolemia sepanjang hidup dan dapat menyebabkan penyakit jantung koroner kecuali diobati dengan tepat. Penderita FH-heterozigot membawa mutasi dalam satu gen alel yang memiliki kadar LDL plasma dua kali lebih tinggi,

sedangkan FH-homozigot memiliki kadar LDL dua kali lebih tinggi atau bahkan lebih tinggi dari FH-heterozigot. FH-homozigot memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan FH-heterozigot. FH juga sering dijuluki sebagai penyakit tiga serangkai : peningkatan LDL, xanthoma kulit, dan kardiovaskular. FH-homozigot memiliki kadar LDL lebih tinggi, lebih dari 500mg/dL. Xanthoma kulit merupakan temuan fisik yang menunjukkan FH-homozigot, yang akan terlihat pada permukaan ekstensor siku atau lutut dan pergelangan tangan atau daerah gluteal. Xanthoma kulit tidak terlihat pada masa kanak-kanak namun secara bertahap akan muncul pada masa pubertas (Nohara, *et.al*, 2021).

Selain faktor genetik, hiperkolesterolemia juga dapat terjadi karena pola hidup tidak sehat serta kurangnya aktivitas fisik juga dapat beresiko mengalami hiperkolesterolemia. Faktor usia dan riwayat penyakit kronis juga beresiko terkena hiperkolesterolemia (Safitri, *et.al*, 2023). Faktor resiko lain seperti kelebihan berat badan (obesitas), Mengonsumsi makanan yang mengandung banyak lemak jenuh dan asam lemak trans, tekanan darah tinggi, merokok dan diabetes (Vijayan, *et.al*, 2018). Berdasarkan hasil penelitian Meri *et.al* (2020) hiperkolesterolemia dapat ditimbulkan oleh arterosklerosis atau juga dikenal dengan inflamasi yang diakibatkan oleh penumpukan kristal urat karena asam urat berlebihan. Oleh sebab itu, disarankan para hiperkolesterolemia agar mengurangi konsumsi makanan yang mengandung lemak berlebihan. Lemak dapat berkontribusi dalam resistensi insulin karena produksi interleukin sebagai hasil pengenalan lemak oleh inflamasi terutama dengan kondisi obesitas dan diabetes.

### Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa polifenol dengan aktivitas antioksidan potensial melalui beberapa kapasitas pereduksi. Flavonoid memiliki struktur dasar C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh rantai karbon. Struktur berbagai jenis flavonoid bervariasi pada tingkat heterosiklik teroksidasi yang dibentuk oleh rantai tiga karbon antara dua cincin benzena dan gugus hidroksil (-OH) (Martin & Mohamed, 2020). Struktur kerangka dasar senyawa flavonoid ditunjukkan seperti pada Gambar 3. Berdasarkan struktur kimia, senyawa flavonoid dikelompokkan ke dalam enam kelompok yang terdiri dari flavonol, flavanol, antosianin, isoflavonoid, flavanon dan flavon (Bjune, *et.al*, 2024). Flavanon dan flavon merupakan jenis yang paling banyak terdapat dalam beberapa buah-buahan dan terikat dengan enzim spesifik (Sunarti, 2021).



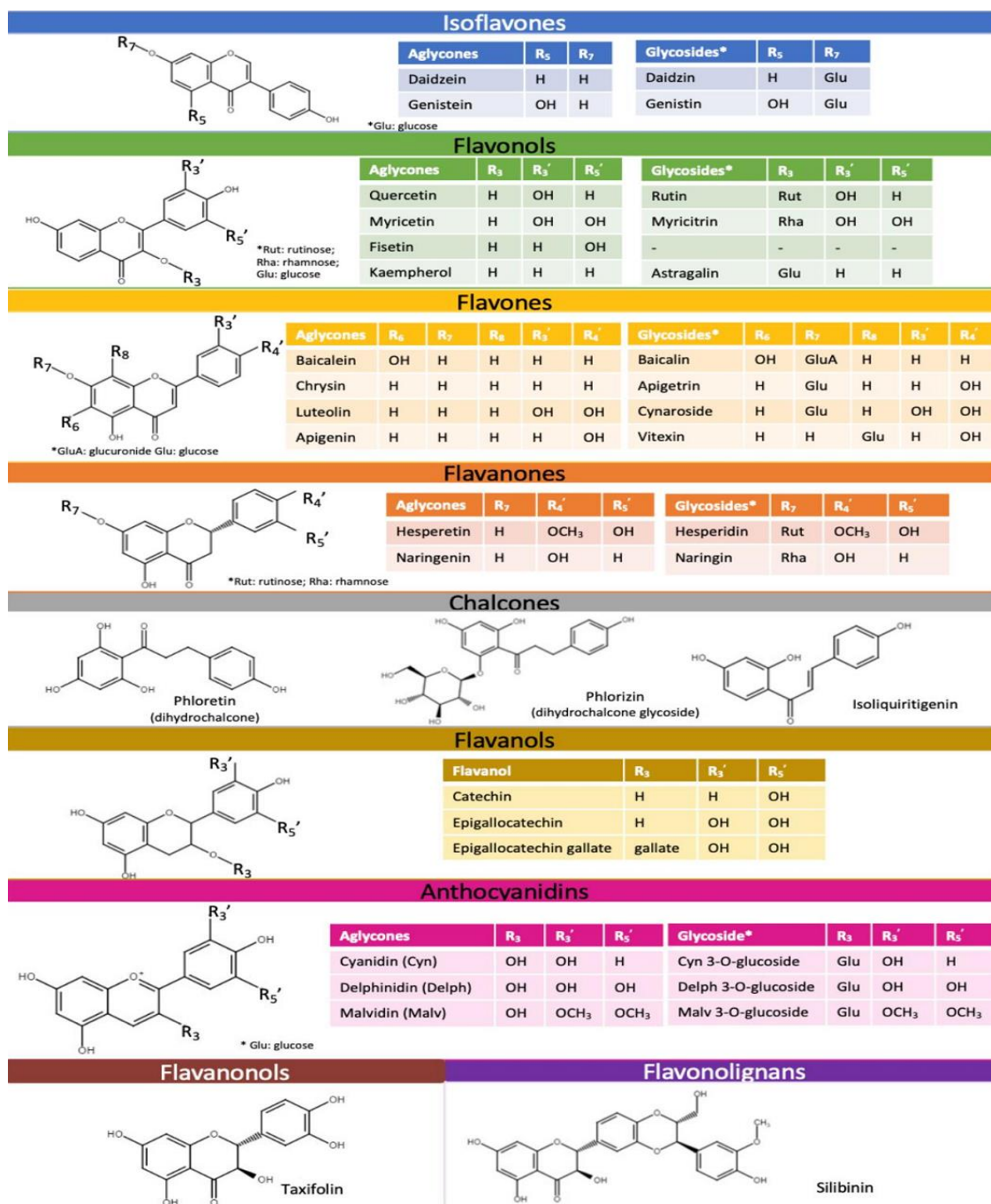
**Gambar 3.** Struktur kerangka dasar senyawa flavonoid (Bjune, *et.al*, 2024)

Kelompok senyawa flavonoid pertama adalah flavanon. Flavanon disebut juga dihidroflavon, tidak memiliki ikatan rangkap antara atom karbon 2 dan 3 pada cincin karbon kerangka flavonoid. Flavanon secara alami sebagai bentuk aglikon dan glikosida. Struktur flavonoid aglikon dan glikosida yang ditinjau berdasarkan subkelas ditunjukkan pada Gambar 4.

Flavanon aglikon yang terbentuk antara lain hesperetin dan naringenin sedangkan glikosida yang

terbentuk adalah hesperidin dan naringin. Kelompok senyawa flavonoid kedua adalah flavonol. Flavonol adalah senyawa flavonoid dengan gugus keton. Senyawa flavonol diantaranya adalah quercetin, myricetin, fisetin, kaempferol. Selanjutnya kelompok ke tiga yaitu senyawa flavon. Flavon memiliki struktur inti flavonoid dengan gugus =O berada pada posisi 4 dan terdapat ikatan rangkap antara atom karbon 2 dan 3. Senyawa yang tergolong dalam flavon antara lain apigenin, baicalein, krisin, luteolin, sinaroside, vitezsin dan nobiletin. Keempat ada senyawa flavanol. Flavanol disebut juga flavan-3-ols atau catechin, memiliki gugus hidroksil pada posisi 3 tetapi tidak memiliki gugus keton dan ikatan rangkap antara posisi 2 dan 3. Flavanol disebut juga dihydroflavonol. Senyawanya antara lain catechin dan epigallocatechin gallate. kelompok ke lima yaitu senyawa antosianidin. Antosianidin adalah senyawa flavonoid yang tidak memiliki gugus keton tetapi memiliki dua ikatan rangkap antara posisi atom karbon 1 dan 2. Senyawa antosianidin antara lain malvidin, sianidin dan delphinidin. Selanjutnya ada senyawa isoflavon. Isoflavon disebut juga sebagai fitoestrogen karena memiliki kesamaan struktural dengan hormon estrogen. Senyawa isoflavon yang umum ditemukan adalah aglikon daidzein, dan genistein (Berga, *et.al*, 2023)





**Gambar 4.** Struktur flavonoid (aglikon dan glikosida) yang ditinjau berdasarkan subkelas (Berga, *et.al*, 2023)

**Sumber Flavonoid** batang, kulit, daun, buah maupun bunga. Tanaman yang mengandung senyawa flavonoid diantaranya, yang tersebar luas pada tanaman mulai dari akar, seperti pada Tabel 1 berikut.

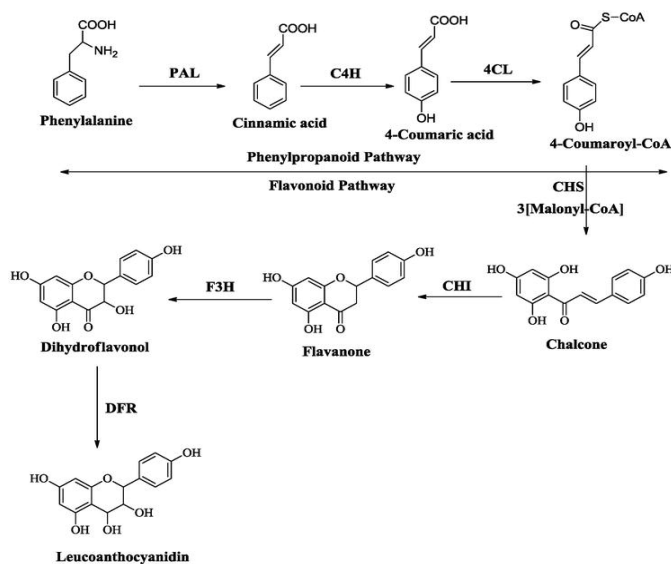
**Tabel 1.** Sumber flavonoid dari beberapa tanaman

Nama Tanaman	Nama Ilmiah	Bagian Tanaman	Metode identifikasi	Referensi
Pinus	<i>Tamarix aphylla</i> L.	Daun	Skrining fitokimia	Ali, <i>et.al</i> (2019)
Belimbing Wuluh	<i>Averrhoa bilimbi</i> Linn	Buah	Skrining fitokimia	Azhari, <i>et.al</i> (2017)

Bawang Merah	<i>Allium cepa L.</i>	Kulit dari Umbi	Kromatografi cair kinerja tinggi	Sagar, <i>et.al</i> (2020)
Peterseli	<i>Petroselinum crispum</i>	Daun	Kromatografi poliamida dan kromatografi cair kinerja tinggi	Wang, <i>et.al</i> (2022)
Takokak	<i>Solanum torvum</i>	Akar	Skrining fitokimia	Gunawan, <i>et.al</i> (2022)
Leci	<i>Litchi chinensis Sonn.</i>	Biji	Analisis spektroskopi termasuk HR-ESI-MS, spektrum NMR 1D dan 2D	Dong, <i>et.al</i> (2019)
Jeruk	<i>Citrus reticulata</i>	Kulit	Skrining fitokimia	Koolaji, <i>et.al</i> (2020)

**Biosintesis Flavonoid**

Biosintesis flavonoid pada tumbuhan dapat terjadi melalui beberapa jalur yaitu jalur umum fenil propanoid; dimana pada jalur ini flavonoid dihasilkan dari fenilalanin, sedangkan fenilalanin dihasilkan dari jalur shikimat (Rehan, 2021). Langkah awal biosintesis flavonoid adalah reaksi kondensasi antara satu molekul *p*-coumaroyl-CoA dan tiga molekul malonyl-CoA, berasal dari asetil-CoA melalui aktivitas asetil-CoA karboksilase (ACCase), menghasilkan naringenin chalcone (4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone [THC]) melalui aksi kalkon sintase (CHS). Enzim chalcone synthase (CHS) berperan penting dalam biosintesis flavonoid dan isoflavonoid. Kalkon diisomerisasi menjadi flavanon dengan mengaktifkan enzim kalkon flavanon isomerase (CHI) (Liu, *et.al*, 2021). Jalur fenil propanoid dalam biosintesis flavonoid ditunjukkan pada Gambar 5.



**Gambar 5.** Jalur fenilpropanoid dalam biosintesis flavonoid (Rehan, 2021)

**Pengaruh Flavonoid pada Stres Oksidatif dalam Hiperkolesterolemia**

Pada penderita hiperkolesterolemia terjadi peningkatan jumlah kolesterol yang akan mengakibatkan perubahan sifat fisik membran sel. Perubahan ini pada akhirnya dapat menjadi penyebab kebocoran spesies oksigen reaktif (ROS) dari sistem elektron mitokondria atau aktivasi NADPH oksidase. Radikal bebas reaktif yang keluar melalui membran dapat menyebabkan peroksidasi lipid di membran sel yang menghasilkan radikal peroksida lipid dan radikal bebas lainnya. Peningkatan peroksidasi lipid yang terjadi terus menerus akan menyebabkan ketidakseimbangan antara peroksidasi dan oksidasi sehingga menyebabkan kondisi stres oksidatif (Uday, *et.al*, 2017). Peran flavonoid dalam mencegah peroksidasi lipid pada kondisi stres oksidatif ialah melalui interaksinya dengan senyawa nonpolar di bagian hidrofobik membran. Di wilayah hidrofobik ini, flavonoid akan menghalangi akses oksidasi sehingga melindungi struktur membran hidrofobik (Ciumärnean, *et.al*, 2020).

Selain itu, dalam mengurangi stres oksidatif, flavonoid juga memiliki sifat sebagai antioksidan. Efek antioksidan flavonoid dapat melalui tiga mekanisme: (1) dengan menghilangkan spesies oksigen reaktif secara langsung, (2) dengan mencegah produksi spesies oksigen reaktif yang dihasilkan dari interaksi flavonoid dengan enzim yang mengontrol produksi radikal bebas, atau (3) dengan meningkatkan perlindungan sistem antioksidan. Efek antioksidan ini dicapai melalui satu mekanisme atau dengan melibatkan beberapa mekanisme sekaligus. Contohnya flavonoid dapat menghalangi enzim yang menyebabkan pembentukan spesies oksigen reaktif dan pada saat yang sama juga dapat langsung menghilangkannya. Enzim-enzim pembentuk ROS yang dipengaruhi oleh flavonoid termasuk glutathione S-transferase, NADPH oksidase, *microsomal monooxygenase*, dan suksinat dehidrogenase (Ciumärnean, *et.al*, 2020).

Aktivitas enzim antioksidan, seperti superoksida dismutase, katalase, glutatone peroksidase, juga dapat dipengaruhi oleh flavonoid sehingga berpotensi mencegah stres oksidatif lebih lanjut. Hal ini seperti

pada penelitian Ayunda *et.al* (2019) yang meneliti pengaruh suatu senyawa flavonoid hasil isolasi dari biji *Swietenia macrophylla King* terhadap kadar enzim superoksida dismutase dan ekspresi gen SOD2 pada tikus yang diinduksi diet tinggi kolesterol. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dengan konsentrasi tertentu dapat memperbaiki kadar enzim dan ekspresi gen SOD2 pada kelompok tikus hiperkolesterol mendekati dengan kadar enzim dan ekspresi gen pada kelompok tikus normal.

Efek yang sama juga terlihat pada penelitian Zeng *et.al* (2020) yang menguji enam jenis senyawa flavonoid secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap stres oksidatif. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa enam senyawa tersebut dapat membantu meningkatkan ekspresi mRNA SOD1, CAT, SOD2, dan GSH-Px1 pada mencit yang diinduksi D-Galaktosa. Peningkatan ekspresi gen ini menunjukkan adanya efek protektif dari flavonoid terhadap stres oksidatif yang ditimbulkan oleh D-Galaktosa.

### **Pengaruh Flavonoid pada HMG KoA Reduktase dan LDL Reseptor (LDLR)**

Salah satu faktor transkripsi yang sangat penting dalam mengatur metabolisme kolesterol adalah *sterol regulatory element binding protein-2* (SREBP-2), yang menargetkan gen-gen seperti HMG-KoA reduktase yang mengkatalisis asam mevalonat menjadi kolesterol dan LDLR yang berperan dalam mengatur penyerapan kolesterol LDL ke dalam sel, sehingga mengendalikan kadar kolesterol seluler. Modulasi pada aktivitas SREBP-2 merupakan pendekatan potensial untuk mengurangi ekspresi gen HMG-KoA reduktase sehingga laju sintesis kolesterol bisa ditekan. Selain itu, peningkatan ekspresi gen LDLR yang bertanggung jawab mengatur penyerapan dan eliminasi kolesterol LDL plasma juga berada di bawah kendali SREBP-2 (Abbas *et.al*, 2024).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa flavonoid memiliki peran dalam mengatur ekspresi HMG-KoA reduktase dan LDLR. Seperti pada penelitian Abbas *et.al*, (2024) yang mengisolasi flavonoid dari *Varthemia iphionoides* dan dilakukan treatment ke sel HepG2. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kandungan flavonoid dari ekstrak *V. iphionoides* dapat menurunkan ekspresi HMG-KoA reduktase dan meningkatkan ekspresi gen LDLR dengan mekanisme aksi yang mirip dengan statin (golongan obat yang biasanya digunakan untuk penderita hiperkolesterolemia).

Penelitian lain tentang efek flavonoid terhadap HMG-KoA reduktase dan LDLR adalah pada penelitian

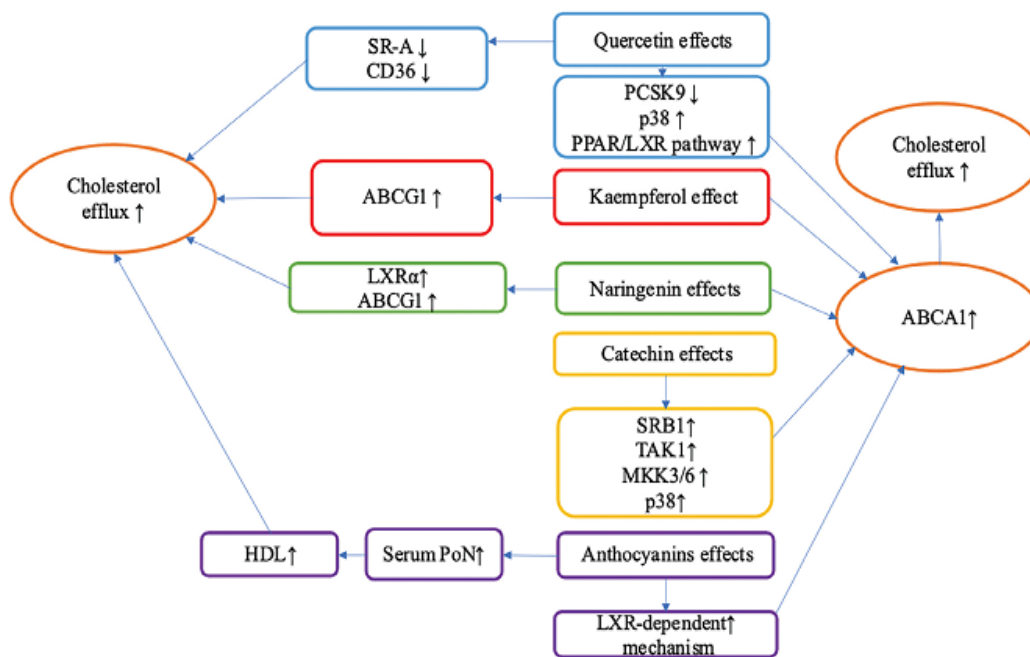
El-Rayyes *et.al* (2023). Ekspresi gen-gen tersebut diteliti pada kultur sel HepG2 yang diberikan isolat isorhamnetin (senyawa golongan flavonoid) dengan berbagai konsentrasi. Hasilnya adalah isorhamnetin dapat menurunkan ekspresi HMG-KoA reduktase. Selain itu, senyawa ini meningkatkan ekspresi LDLR pada sel HepG2. Lebih lanjut, flavonoid ini memberikan efek antioksidan dengan meningkatkan aktivitas SOD dan katalase.

### **Pengaruh Flavonoid terhadap Kapasitas Efluks Kolesterol**

Kolesterol efluks adalah kemampuan HDL untuk mengambil partikel kolesterol dari plak di pembuluh darah jantung dan memindahkan partikel tersebut ke hati untuk dibuang. Efluks kolesterol adalah langkah pertama dari *Reverse Cholesterol Transport* (RCT), yang merupakan proses pengangkutan akumulasi kolesterol di jaringan perifer, terutama dinding pembuluh darah, untuk dikembalikan ke hati agar dieliminasi dari tubuh (Ko *et.al*, 2022). RCT dimulai dengan penghabisan kolesterol dari sel busa makrofag (Ayoub, 2022).

Seperti yang terlihat pada Gambar 6, flavonoid dapat memengaruhi fungsi RCT dan HDL dengan mengatur efluks kolesterol seluler dari makrofag dan ekspresi serta aktivitas paraoxonase 1 di hati (Millar, *et.al*, 2017). Salah satu senyawa flavonoid yang dapat menghambat reseptor SR-A dan CD36 di makrofag adalah senyawa kuersetin. Terhambatnya reseptor SR-A dan CD36 dalam makrofag dapat mencegah perubahan oksidatif LDL dan peningkatan PCSK9, sehingga dapat meningkatkan ekspresi ABCA1. ABCA1 yang berlebihan oleh inhibitor PCSK9 juga dapat meningkatkan efluks kolesterol di makrofag. Terapi kuersetin menyebabkan penurunan regulasi ekspresi protein PCSK9 dan CD36 serta ekspresi berlebih dari ekspresi protein PPAR, LXR, dan ABCA1 masing-masing di aorta dan jaringan hati. ABCA1 bertanggung jawab untuk menghilangkan partikel apoA-I yang bebas lipid atau miskin lipid dari sirkulasi, sedangkan ABCG1 bertanggung jawab untuk menghilangkan partikel HDL (Ayoub, 2022). Peningkatan kadar HDL dan apoA-I dapat merangsang penghabisan kolesterol atau efluks kolesterol, serta meningkatkan jalur ABCA1, ABCG1 dan SR-BI, sehingga mampu membuang kolesterol untuk mencegah penumpukan kolesterol bagi penderita hiperkolesterolemia (Ayoub, 2022).





Gambar 6. Pengaruh flavonoid terhadap kapasitas efluks kolesterol (Ayoub, 2022)

**Kesimpulan**

Flavonoid dapat mempengaruhi hiperkolesterolemia melalui berbagai mekanisme, seperti berperan langsung sebagai antioksidan, membantu regulasi enzim-enzim antioksidan, sehingga mengurangi laju stres oksidatif yang ditimbulkan akibat hiperkolesterolemia. Selain itu, flavonoid juga dapat mengurangi kadar kolesterol dengan mekanisme menghambat enzim HMG-KoA reduktase yang merupakan enzim kunci dalam sintesis kolesterol. Peningkatan LDL Reseptor untuk memaksimalkan transport kolesterol juga dapat diperantarai oleh flavonoid. Tranporter senyawa turunan flavonoid juga dapat menghilangkan kolesterol (efluks kolesterol) dari makrofag dengan menghambat reseptor SR-A dan CD36 di makrofag dan meningkatkan jalur ABCA1, ABCG1 dan SR-BI, sehingga mampu membuang kolesterol untuk mencegah penumpukan kolesterol bagi penderita hiperkolesterolemia. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efektivitas flavonoid dalam hiperkolesterolemia melalui penelitian secara *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian ini penting untuk mengembangkan pengobatan alternatif yang efektif dan aman bagi penderita hiperkolesterolemia dan komplikasinya.

**Daftar Pustaka**

Abbas, M.M., Abbas, M.A., Afifi,W.M., Kandil, Y.I. (2024). Flavonoid-Rich Extract of *Varthemia*

*Iphionoides* Increased Low Density Lipoprotein Receptor and Decreased Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Exprsrssion in HEPG2 Cells. *FARMACIA*, 72(3): 631-637. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.3.17>

Alfithau, R.N., Dahliah., Edward, P.W., Rahmawati., Rezky, P.I. (2023). Pengaruh Terapi Bekam Terhadap Kadar Kolesterol Total pada Pasien Hiperkolesterolemia di Klinik Hamdalah Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*. 3(8):2808-9146.

Ali, M., Alhazmi, H.A., Ansari, S., Husain, A., Ahmad, S., Alam, M.S, Ali, M.S., El-Sharkawy, K.A., Hakeem, K.R.(2019). Tamarix aphylla (L.) Karst. Phytochemical and Bioactive Profile Compilations of Less Discussed but Efective Naturally Growing Saudi Plant. *In Plant and Human Health*. 3(1):343-352

Ayoub, M.A. (2022). Effects of flavonoids on cholesterol efflux capability. *International Journal of Medical Biochemistry*. 5(3):176-181. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2022.96977>

Ayunda, R.D., Prasetyastuti, Hastuti, P. (2019). Effect of 7-Hydroxy-2-(4- Hydroxy -3-Methoxyphenyl)-Chroman-4-one On Level of Mangan-Superoxide Dismutase (Mn-Sod) and Superoxide Dismutase 2 (Sod2) Gene Expression in Hyperlipidemia Rats. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(3): 180. <https://10.0.56.163/indonesianjpharm30iss3pp178>

- Azhari, A., Sri, L., Robiyanto. (2017). Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Air Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi Linn.*) pada Pemodelan Tikus Jantan Galur Wistar Hiperkolesterolemia. *Traditional Medicine Journal*. 22(1):57-62.
- Berga, M., Konstantins, L., Liga, L., Arturs, P., Valentyn, M. (2023). Flavonoids in the Spotlight: Bridging the Gap between Physicochemical Properties and Formulation Strategies. *Pharmaceuticals*. 16:1407. <https://doi.org/10.3390/ph16101407>
- Bjune, K., Pia, S.H., Helle, W., Trond, P.L., Martin, P.B., Thea, B.S. (2024). Flavonoids regulate LDLR through different mechanisms tied to their specific structures. *American Society for Biochemistry and Molecular Biology: Journal of Lipid Research*. 65(5):100539. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100539>
- Ciumărnean, L., Milaciu, M.V., Runcan, O., Vesa, S.C., Răchis, A.L., Vasile Negrean, V., Perné, M.G., Donca, V.I., Alexescu, T.G., Para, I., Dogaru, G. (2020). The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules*; 25, 4320: 1-18. <https://doi.org/10.3390/molecules25184320>
- Dong, X., Huang, Y., Wang, Y., He, X. (2019). Anti-inflammatory and Antioxidant Jasmonates and Flavonoids from Lychee Seeds. *Journal of Functional Foods*. 54:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.040>.
- Duan, Y., Gong, K., Suowen, X., Feng, Z., Xianshe, M., Jihong, H. (2022). Regulation of Cholesterol Homeostasis in Health and Diseases: from Mechanisms to Targeted Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*; 7:265. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01125-5>
- D’Erasmus, L., Di Costanzo, A., & Arca, M. (2020). Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Update for 2020. *Current Opinion in Lipidology*, 31(2): 56–61. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000664>.
- Downer, B., Estus, S., Katsumata, Y., Fardo, DW., (2014). Longitudinal Trajectories of Cholesterol from Midlife through Late Life according to Apolipoprotein E Allele Status. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 11, 10663-10693; <https://doi.org/10.3390/ijerph111010663>.
- El-Rayyes, R., Abbas, M.M., Obeidat, R., Abbas, M.A. (2023). Isorhamnetin decreased the expression of HMG-CoA reductase and increased LDL receptors in HepG2 cells. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 13(05): 155-161. DOI: 10.7324/JAPS.2023.103374
- Faris, M. (2020). Potensi Immunodulator Ekstrak Cengkeh pada Kadar Limfosit dan Makrofag sebagai Mekanisme Pertahanan Tubuh. *Khazanah: Jurnal Mahasiswa*, 12(1), 33–40. <https://doi.org/10.20885/khazanah.vol12.iss1.art8>.
- Gunawan, R.O.C., Rivan, V.S., Dwi, M.N.A. (2022). Kandungan Flavonoid Akar Tanaman *Solanum torvolum* dalam Perbaikan Kadar SGOT dan SGPT. *Calyptra*. 11(1):1-8.
- Hasanah, F.H. (2016). Corelation Between Total Monocyte and Cholesterol Level on Hypercholesterolemic Patient in Rumah Sakit Umum Daerah X Kediri. *Jurnal wiyata.*; 3(1):23-30.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017). Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2017. Lembaga Penerbit Balitbangkes.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018). Laporan Nasional Riskesdas 2018. Lembaga Penerbit Balitbangkes.
- Ko, Y., Jeffrey, T.B., Nicholas ,N.L., Alexandra, K.P., David, A.W., Steven, E.A., Yuk, Y.L., Leslie, M.S., John, Q.T., Rima, F.K-D., Mitchel. A.K., Daniel, J.R. (2022). ApoJ/Clusterin Concentrations are Determinants of Cerebrospinal Fluid Cholesterol Efflux Capacity and Reduced Levels are Associated with Alzheimer’s Disease. *Alzheimers Research and Therapy*. 14:194. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01119-z>
- Koolaji, N., Balakrishnan, S., Aaron, S., Qihan, D., Farida, D., Peter, V. (2020). Citrus Peel Flavonoids as Potential Cancer Prevention Agents. *Current Developments in Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa025>
- Liu, W., Yi, F., Suhang, Y., Zhengqi, F., Xinlei, L., Jiyuan, L., Hengfu, Y. (2021). The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants. *International Journal of Molecular Sciences*. 22;12824. <https://doi.org/10.3390/ijms222312824>
- Martin, L.J., Mohamed, T. (2020). Improvement of Testicular Steroidogenesis Using Flavonoids and Isoflavonoids for Prevention of Late-Onset Male Hypogonadism. *Antioxidants*. 9(3):237. <https://doi.org/10.3390/antiox9030237>
- Meri, M., Meti, K., Tanendri, A., Yane, L., Hendro, K. (2020). Deteksi Dini Terhadap Hiperurisemia, Hiperkolesterolemia dan Hiperglikemia di Masyarakat Desa Karikil RW 01 Mangkubumi Kota

- Tasikmalaya. *Community Development journal*, 1(2):136-140.
- Millar, C.L., Quinn, D., Christopher, N.B. (2017). Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL function. *Advances in Nutrition*. 8(2):226-239. <https://doi.org/10.3945/an.116.014050>
- Munzel, T., Camici, G.G., Maack, C., Bonetti, N.R., Fuster, V., Kovacic, J.C., (2017) Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature Part 2 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol.*; 70(2): 212-229. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035>.
- Nohara, A., Hayato, T., Masatsune, O., Sachiko, O., Koh, O., Hitoshi, S., Horoyuki, D., Kazushige, D., Toshio, H., Mika, H., Kota, M., Tetsuo, M., Shinji, Y., Mariko, H.S. (2021). Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal Atheroscler Thromb*, 28:000-000. <https://doi.org/10.5551/jatRV17050>.
- Perez, F.S., Joaquin, S.P., Victor, M.B.M., Juan, H.A.B., Pedro, M., Luis, R.P., (2021). Improving Familial Hypercholesterolemia Index Case Detection: Sequential Active Screening from Centralized Analytical Data. *Journal of Clinical Medicine*, 10 (749): 1-11. <https://doi.org/10.3390/jmc10040749>.
- PERKENI (2019). Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia. PB PERKENI.
- Ramatillah, D. L. (2021). Farmakoterapi Terapan: Gagal Ginjal & Hemodialisis: Penyebab dan Komplikasi Hipertensi, Diabetes Melitus dan Hiperkolesterolemia. (n.d.). (n.p.): UTA PRESS.
- Rehan, M. (2021). Biosynthesis of Diverse Class Flavonoids via Shikimate and Phenylpropanoid Pathway. *IntechOpen*. <https://www.intechopen.com/chapters/75392>.
- Safitri, S., Ali, A.M., Nurhikmawati., Wisudawan., Asrini, S., (2023). Hubungan Faktor Risiko Kejadian Hiperkolesterolemia Pasien Rawat Jalan Jantung Koroner RS Ibnu Sina Makassar. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3 (8): 552-562.
- Sagar, N.A., Sunil, P., Gustavo, A.G.A. (2020). Quantification of Flavonoids, Total Phenols and Antioxidant Properties of Onion Skin: a Comparative Study of Fifteen Indian Cultivars. *Journal of Food Science and Technology*. 57(7):2423-2432. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04277-w>
- Sunarti. (2021). Antioksidan dalam Penanganan Sindrom Metabolik. Yogyakarta: Gajah Mada University Press. ISBN: 978-602-386-922-0
- Sunarti. (2022). Dasar-dasar Nutrigenomik dan Aplikasinya. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Uday, N.S., Subodh, K., Sanjeev D. (2017). Study of oxidative stress in hypercholesterolemia. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 4(5):1204-1207.
- Vijayan, J., Sruthy, S.A., Neethu, J., Nithin, M.R., Babitha, M., Soumya, R.V. (2018). Hypercholesterolemia. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 5(9):115-123.
- Wang, Y., Yubiao, Z., Mingxiao Hou., Wenfeng, H. (2022). Anti-fatigue Activity of Parsley (*Petroselinum crispum*) Flavonoids Via Regulation of Oxidative Stress and Gut Microbiota in Mice. *Journal of Functional Foods*. 89; 104963. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104963>
- WHO.2019. World Health Organization, International Society Of Hypertension Writing. World Health Organization.
- Zeng, Y., Song, J., Zhang, M., Wang, H., Zhang, Y., Suo, H., (2020). Comparison of In Vitro and In Vivo Antioxidant Activities of Six Flavonoids with Similar Structures. *Antioxidants* 9;732. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9080732>
- Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., Chen, Q. (2023). The Applications and Mechanisms of Superoxide Dismutase in Medicine, Food, and Cosmetics. *Antioxidants*, 12, 1675. <https://doi.org/10.3390>