

AKTIVITAS ANTIHIPERLIPIDEMIA ANGKAK

Syifa Hanifah, Tiana Milanda

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

Email korespondensi: Syifahaniffah18@gmail.com

Diserahkan 28/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Hiperlipidemia adalah kondisi penumpukkan lipid secara berlebih dalam darah, yang disebabkan gangguan metabolisme lipid. Salah satu bahan alam yang diketahui memiliki aktivitas antihiperlipidemia adalah angkak, yaitu produk fermentasi beras oleh *Monascus* sp. Untuk mengetahui aktivitas antihiperlipidemia angkak, maka dilakukan penelusuran pustaka tentang angkak dari jurnal nasional maupun internasional bereputasi secara *on line*. Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa angkak dan metabolit sekundernya, yaitu senyawa monakolin, dapat menurunkan kadar kolesterol total, kadar LDL dan kadar trigliserida serta dapat menaikkan kadar HDL dalam darah. Monakolin, terutama monakolin K, dapat menghambat aktivitas (5-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) reduktase, sehingga menghambat sintesis pembentukan kolesterol di hati, seperti halnya lovastatin. Angkak dapat digunakan dalam pengobatan dislipidemia pada pasien dengan SAMs (*statin associated myalgias*) dan mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien jantung koroner dengan infark miokard. Angkak juga aman digunakan sebagai suplemen diet dalam jangka waktu lama, karena tidak memiliki efek toksik terhadap HMG-KoA reduktase.

Kata kunci: Hiperlipidemia, Angkak, Monakolin, Lovastatin

ABSTRACT

Hyperlipidemia is the condition of the accumulation of lipids in excess in the blood, caused by disorders of lipid metabolism. Natural ingredients that are known to have activity antihyperlipidemic is angkak, which is the product of fermentation of rice by Monascus sp. To determine the activity of antihyperlipidemic angkak, then conducted a search of the literature about angkak from national and international journals of repute online. The results of various research shows that angkak and metabolites the secondary, i.e. compounds monakolin, can lower total cholesterol, LDL, triglyceride levels and can increase HDL levels in the blood. Monakolin, especially monakolin K, can inhibit the synthesis of cholesterol formation in the liver, as well as lovastatin. Angkak can be used in the treatment of dyslipidemia in patients with SAMs (statin associated myalgias) and reduce cardiovascular events in patients with coronary heart disease with myocardial infarction.

Keywords: hyperlipidemia, Angkak, Monakolin, Lovastatin

Pendahuluan

Hiperlipidemia adalah kondisi penumpukkan lipid secara berlebih dalam darah, yang disebabkan gangguan metabolisme lipid. Gangguan ini ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida (TG), kolesterol total (TC), *low-density* lipoprotein kolesterol (LDL-C) dan *low-density* lipoprotein kolesterol (VLDL-C) serta penurunan kadar

high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) (Grundy, *et al.*, 2018)

Angkak dan monakolin, yaitu metabolit sekunder yang diisolasi dari angkak, diketahui dapat menghambat aktivitas HMG-KoA (5-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) reduktase, sehingga menghambat sintesis pembentukan kolesterol di hati (Ma, *et al.*, 2000). Angkak adalah produk fermentasi beras oleh *Monascus purpureus* pada suhu dan

kondisi fermentasi tertentu (Ross, 2012). Selama berabad-abad di Cina, produk ini digunakan dalam pembuatan *rice wine* serta sebagai pengawet dan pewarna makanan (Liu, *et al.*, 2006). Secara tradisional, angkak digunakan suplemen kesehatan di berbagai negara Asia, termasuk di Cina dan Jepang, dengan konsumsi 14-55 g/hari dan sebagai obat untuk meningkatkan pencernaan makanan, melancarkan peredaran darah, mengobati nyeri otot dan disentri (Hasan, *et al.*, 2015).

Saat ini telah diisolasi 13 senyawa monakolin asal angkak, terutama monakolin K, yang strukturnya mirip dengan lovastatin. Lovastatin telah lama digunakan sebagai obat penurun kadar kolesterol dalam darah, sehingga diduga monakolin K juga memiliki aktivitas yang sama (Zhang, *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan penelusuran pustaka terkait aktivitas antihiperlipidemia angkak dan metabolitnya, dari berbagai literatur berupa jurnal nasional maupun internasional bereputasi secara *on line*, dengan menggunakan berbagai kata kunci. Data yang diperoleh disusun menjadi pokok bahasan, lalu dilakukan penarikan kesimpulan.

Bahan dan Metode

Penelitian Venero, *et al.* (2010) menunjukkan bahwa angkak dapat menurunkan kadar kolesterol total, kadar LDL dan kadar trigliserida serta dapat menaikkan kadar HDL dalam darah. Evaluasi dilakukan terhadap penggunaan angkak pada 25 pasien dislipidemia, yang memiliki riwayat *statin associated myalgias*. Pasien, yang diberikan angkak 1.200 mg sebelum tidur selama 4

minggu, menunjukkan penurunan kadar kolesterol total sebesar 13% dan kadar kolesterol LDL sebesar 19% dari *baseline*. Mayoritas pasien (92%) toleran terhadap pengobatan angkak dan sebanyak 56% pasien mencapai target kolesterol LDL.

Penelitian Becker, *et al.* (2008) membandingkan penurunan kadar lipid dari penggunaan simvastatin 40 mg/hari terhadap penggunaan angkak (600mg), minyak ikan (2 x 3 kapsul/hari) serta perubahan gaya hidup selama 12 minggu. Pada kedua kelompok tersebut terjadi penurunan kolesterol LDL, namun tidak berbeda secara nyata. Pada kelompok angkak, minyak ikan serta perubahan gaya hidup terdapat penurunan kadar trigliserida yang lebih besar ($P < .003$) dibandingkan kelompok simvastatin.

Halbert, *et al.* (2010) membandingkan efek pemberian angkak 2.400 mg dengan pemberian pravastatin 20 mg x 2 /hari selama 12 minggu, untuk menentukan tolerabilitas pasien toleran statin terhadap angkak. Tolerabilitas pada kelompok pasien mengalami mialgia adalah $< 10\%$. Penurunan kadar kolesterol LDL pada kelompok angkak sebesar 30%, sedangkan pada kelompok pravastatin sebesar 27% dari *baseline*.

Bogsrud, *et al.* (2010) mengevaluasi efek pemberian kapsul HypoCol yang berisi angkak terhadap lipid dalam plasma selama 16 minggu. Pasien diberikan 4 kapsul HypoCol atau plasebo secara acak. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian Hypocol dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sebesar 23% dan kolesterol total sebesar 15,5% dibandingkan pemberian plasebo.

Penelitian Ross (2012) menunjukkan bahwa pasien yang diberi kapsul angkak

mengalami penurunan kadar LDL-C yang signifikan sebesar 0,90 mmol/L pada minggu ke 4 dan 1,11 mmol/L pada minggu ke 12 dari *baseline* dibandingkan kelompok plasebo sebesar 0,28 mmol/L pada minggu ke 12 dan 0,39 mmol/L pada minggu ke 24. Angkak ini mengandung monakolin total sebesar 2,16 mg/kapsul, termasuk 1,02 mg monakolin K/kapsul.

Lu, *et al.*, (2008) melakukan penelitian acak terkontrol antara plasebo dengan obat uji berupa kapsul Xuenzhikang (XZK) yang mengandung ekstrak angkak. Setiap 300 mg kapsul ini mengandung 2,5 - 3,2 mg monakolin K. Uji dilakukan di Cina selama 4,5 tahun, yang melibatkan hampir 5.000 pasien jantung koroner dengan infark miokard. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan kapsul XZK dapat mengurangi LDL-C secara signifikan, yaitu 20% dari *baseline* ($P < .001$) pada pada kelompok XZK, sedangkan pada kelompok plasebo hanya menurun sebesar 3,5%. Pada kelompok XZK juga menunjukkan penurunan frekuensi kejadian koroner secara signifikan ($P > .001$) sebesar 5,7% dibandingkan 10,4% pada kelompok plasebo, dengan penurunan mutlak dan relatif masing-masing sebesar 4,7% dan 45%. Tidak ada efek samping signifikan yang dilaporkan, sehingga angkak menjadi satu-satunya suplemen yang mengurangi kejadian kardiovaskular dalam uji acak terkontrol.

Penderita dislipidemia dengan SAMs (*statin associated myalgias*) yang mengkonsumsi statin, sering mengalami gejala kejang, sehingga memerlukan terapi komplementer atau alternatif dalam pengobatan dislipidemia. Hasil penelitian Verhoeven, *et al* (2013) menunjukkan bahwa

angkak mampu menurunkan nilai kolesterol sebesar 22%. Hal ini membuktikan bahwa angkak dapat digunakan dalam pengobatan dislipidemia pada pasien dengan SAMs (*statin associated myalgias*), terutama pada kasus intoleransi terhadap statin. Statin yang berasal dari angkak hanya menimbulkan efek samping yang ringan.

Hadiwiyoto & Andriani (2011) melakukan pengujian aktivitas antikolesterol angkak, yang dihasilkan dari beberapa substrat, yaitu beras, jagung dan gaplek. Kadar lovastatin diukur dalam serbuk angkak diukur menggunakan KCKT. Angkak dari substrat beras menunjukkan prosentase senyawa antikolesterol tertinggi sebesar 0,0266%, jika dibandingkan dengan angkak yang dihasilkan dari jagung (0,0228 %) dan gaplek (0,013200%).

Penelitian Hasan, *et al.* (2015) menunjukkan bahwa angkak dari beras pada dosis (1g/kg) memiliki efek terhadap profil lipid yang sama pada hewan model dibandingkan lovastatin pada dosis 10 mg/kg. Keduanya juga mampu menurunkan kadar kolesterol total sebesar 13-26%, kolesterol LDL sebesar 21-33%, dan menaikkan sebesar HDL 5-12%. Pada dosis 1g/kg, angkak memiliki kandungan senyawa mirip lovastatin sebesar 3,41 mg/g. Hal ini yang menunjukkan adanya pravastatin pada beras yang difermentasi oleh *Monascus sp.* Penelitian Zubaidah dan Oktanesia (2016) menunjukkan bahwa penambahan bekatul dalam kultur fermentasi *Monascus sp.* dapat meningkatkan produksi senyawa mirip lovastatin, sehingga dapat memperbaiki profil lipid dengan lebih baik, yaitu menurunkan kadar kolesterol total 79,15 mg/dl, kadar LDL 13,50 mg/dl dan

kadar trigliserida 42mg/dl serta menaikkan kadar HDL menjadi 57,75 mg/dl.

Penelitian Agostoni, *et al.* (2011) menunjukkan keamanan dan efektivitas angkak untuk menurunkan kadar LDL-C dan non HDL-C selama 12 minggu. Penurunan kadar LDL-C sebesar 30% pada minggu ke 12 sebanding dengan penggunaan statin pada intensitas sedang. Menurut European Food Safety Authority/EFSA, untuk mendapatkan efek tersebut dianjurkan mengkonsumsi 10 mg monakolin K/hari.

Penelitian Pesenti, *et al.* (2017) terhadap efektivitas jangka panjang dan keamanan pada suplemen diet yang mengandung angkak selama 24 bulan menunjukkan adanya penurunan kadar kolesterol total yang signifikan sebesar 14% ($P < 0,001$) dan kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah sebesar 18,7% ($p < 0,001$). Tidak ditemukan perbedaan signifikan pada BMI, fungsi hati, trigliserida, dan kreatin kinase dalam plasma pada kelompok perlakuan maupun kelompok plasebo.

Berdasarkan studi *in silico*, Singgih, *et al.* (2019) melakukan uji toksisitas senyawa monakolin terhadap enzim HMG KoA reductase. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa monakolin, yaitu 3-hidroksi-3,5 dihidromonakolin L, asam dihidromonakolin L, monakolin L, asam monakolin J, monakolin J, asam monakolin L, monakolin M tidak memiliki efek toksik terhadap enzim tersebut.

Simpulan

Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa angkak dan metabolit sekundernya, yaitu senyawa monakolin dapat menurunkan

kadar kolesterol total, kadar LDL dan kadar trigliserida serta dapat menaikkan kadar HDL dalam darah. Monakolin, terutama monakolin K, dapat menghambat aktivitas (5-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) reduktase, sehingga menghambat sintesis pembentukan kolesterol di hati, seperti halnya lovastatin. Angkak dapat digunakan dalam pengobatan dislipidemia pada pasien dengan SAMs (*statin associated myalgias*) dan mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien jantung koroner dengan infark miokard. Angkak juga aman digunakan sebagai suplemen diet dalam jangka waktu lama, karena tidak memiliki efek toksik terhadap HMG-KoA reductase.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rizky Abdulah, Ph.D., Apt selaku dosen pengampu mata kuliah Metodologi Penelitian serta berbagai pihak yang ikut membantu penyusunan review artikel ini.

Daftar Pustaka

- Agostoni, C., Bresson, J. L., Fairweather, S., Flynn, A., Golly, I., Korhonen, H., Verhagen, H. (2011). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to Monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentration. *European Food Safety Authority Journal*. 9(7): 2304.
- Becker, D. J., Gordon, R. Y., Morris, P. B., Jacqueline, Y., Gordon, Y. J., Mingyao, L., & Iqbal, N. (2008). Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc*. 93(7): 758-764.
- Bogsrud, M. P., Ose, L., Langslet, G., Ottestad, I., Strom, E. C., Hagve, T.-A., & Retterstol, K. (2010). HypoCol

- (red yeast rice) lowers plasma cholesterol- a randomized placebo controlled study. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 44: 197-200.
- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Birtcher, K. K., Beam, C., Blumenthal, R. S., Yeboah, J. (2018). 2018 Guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*.
- Hadiwiyoto, M., & Andriani, N. H. (2011). Kajian aktivitas antioksidan dan kadar antikolesterol pada angkak dengan variasi jenis substrat (beras, jagung, dan gaplek). *Biofarmasi*. 9(2): 38-44.
- Halbert, S. C., French, B., Gordon, R. Y., Farrah, J. T., Kathryn, S., Morris, P. B., Becker, D. J. (2010). Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 105: 198-204.
- Hasan, M., Bhatt, P. C., & Panda, B. P. (2015). Chemico-biological effect of *Monascus* fermented rice (angkak) in hyperlipidemic rats : a comparative analysis. *IJPSR*. 6(6): 2320-5148.
- Heber, D., Lembertas, A., Lu, Q. Y., Bowerman, S., & Go, V. L. (2001). An analysis of nine proprietary chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *The Journal Of Alternative and Complementary Medicine*. 7(2): 133-139.
- Journoud, M., & Jones, P. J. (2004). Red yeast rice : a new hypolipidemic drug. *Life Science*. 74: 2674-2683.
- Liu, J., Zhang, J., Shi, Y., Grinsgraad, S., Alraek, T., & Fonnebo, V. (2006). Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine*.
- Lu, Z., Kou, W., Du, B., Wu, Y., Zhao, S., Brusco, O. A., Capuzzi, D. M. (2008). Effect of xuezhikang, an extract from red yeast chinese rice. on coronary events in a chinese population with myocardial infraction. *Am J Cardiol*. 101: 1689-1693.
- Ma, J., Yo, L. Q., Hua, Y., Zhang, D., Cooper, R., & Chang, M. (2000). Constituents of red yeast rice, a traditional chinese food and medicine. *J Agric Food Chem*. 48: 5220-5225.
- Pesenti, F. F., Rossi, A., Rocchi, V., & Martini, C. (2017). Red yeast in the long-term treatment of hypercholesterolemia. a single-center experience. *Acta Scientific Agriculture*. 3: 16-18.
- Ross, M. S. (2012). Efficacy and tolerability of *Monascus purpureus* yeast, for treatment of hyperlipidemia in patients with statin-associated myalgias. *Holist Nurs Pract*. 26(3): 173-175.
- Singgih, M., Permana, B., Maudya, S. A., & Yuliana, A. (2019). Studi in silico metabolit sekunder kapang *Monascus* sp. sebagai kandidat obat antikolesterol dan antikanker . *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 15 (1):104-125.
- Venero, C. V., Venero, J. V., Wortham, D. C., & Thomson, P. D. (2010). Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*. 105: 667-666.
- Verhoeven, V., Hartmann, M. L., Remmend, R., Wens, J., Apers, S., & Royen, P. V. (2013). Red yeast rice lowers cholesterol in physicians a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 178.
- Zhang, Z., Ali, Z., Khan, S. I., & Khan, I. I. (2014). Cytotoxic monacolins red yeast rice , a chinese medicine and food. *Food Chemistry*. 202:262-268.
- Zubaidah, E., & Ooktanesia, R. (2016). The potential of high lovastatin co-culture angkak *S. cerevisiae* as therapy agent for wistar with hypercholesterolemia. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 4(1): 211-220.

