

## **REVIEW ARTIKEL: AKTIVITAS FARMAKOLOGI ANGKAK (BERAS MERAH FERMENTASI KAPANG *MONASCUS PURPUREUS*)**

**Fathia Pebriani\*, Tiana Milanda**

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

fathia18004@mail.unpad.ac.id

diserahkan 12/07/2022, diterima 27/04/2022

### **ABSTRAK**

Sejak dahulu kala, manusia telah menggunakan berbagai keanekaragaman hayati untuk dijadikan obat-obatan dalam meringankan dan mengobati penyakit. Indonesia memiliki berbagai spesies tanaman, hewan, dan mikroorganisme yang mampu dikembangkan menjadi obat tradisional yang sangat bermanfaat. Salah satu obat tradisional yang sudah digunakan secara luas adalah angkak. Angkak merupakan makanan fermentasi asal China yang dibuat dengan mengkultivasi kapang *Monascus purpureus* (ragi merah) pada beras. Beberapa aktivitas farmakologi serta kandungan senyawa tersebut sudah dibuktikan melalui berbagai penelitian. Oleh sebab itu, ditulis *review* artikel ini untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kandungan metabolit sekunder pada angkak dengan aktivitas farmakologinya. Artikel dibuat berdasarkan data yang diperoleh dari penelusuran melalui *Google Scholar* dan *PubMed* dengan kata kunci yang telah ditentukan dan sesuai dengan kriteria inklusi. Hasil menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kandungan metabolit sekunder pada angkak dengan aktivitas farmakologi yang diteliti. Senyawa yang terkandung memiliki perannya masing-masing terhadap aktivitas yang ditimbulkan.

Kata kunci: Aktivitas farmakologi, angkak, *Monascus purpureus*, monakolin K.

### **ABSTRACT**

*Since centuries ago, humans have used various biodiversity to be used as medicines in alleviating and treating diseases. Indonesia has various species of plants, animals, and microorganisms that can be developed into very useful traditional medicines. One of the traditional medicines that has been widely used is Angkak. Angkak is a fermented food from China made by cultivating the fungus Monascus purpureus (red yeast) on rice. Several pharmacological activities and the content of these compounds have been proven through various studies. Therefore, a review of this article was written to find out whether there is a relationship between the content of secondary metabolites in Angkak with its pharmacological activity. Articles are created based on data obtained from searches through Google Scholar and PubMed with keywords that have been determined and in accordance with the inclusion criteria. The results showed that there was a relationship between the content of secondary metabolites in Angkak with the pharmacological activity studied. The compounds contained have their respective roles in the activity caused.*

*Keywords: pharmacological activity, angkak, Monascus purpureus, monakolin K.*

## PENDAHULUAN

Sejak dahulu kala, manusia telah menggunakan berbagai produk alam, seperti tumbuhan, hewan, mikroorganisme, dan organisme laut, untuk dijadikan obat-obatan dalam meringankan dan mengobati penyakit. Hal tersebut menunjukkan bahwa banyak sekali potensi yang dapat kita manfaatkan dari lingkungan sekitar.

Indonesia memiliki keragaman hayati yang jumlahnya sangat besar. Penggunaannya dalam pembuatan obat tradisional sudah banyak dilakukan sejak jaman nenek moyang berabad-abad yang lalu. Dari beragam spesies tumbuhan, hewan, dan mikroorganisme tersebut, hanya sebagian kecil yang telah diketahui potensinya dan digunakan dalam pengobatan tradisional. Maka dari itu, kekayaan alam di Indonesia harus terus dikembangkan dan digali lebih dalam untuk dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional.

Penggunaan obat tradisional sebagai alternatif pengobatan sudah digunakan secara luas di berbagai belahan dunia, termasuk Indonesia, salah satunya adalah angkak. Angkak merupakan makanan fermentasi asal China yang dibuat dengan mengkultivasi kapang *Monascus purpureus* (ragi merah) pada beras. Berikut ini adalah klasifikasi dari kapang *Monascus purpureus* (Prayoga dan Tjiptaningrum, 2016):

|            |                               |
|------------|-------------------------------|
| Kingdom    | : Fungi                       |
| Divisio    | : Amastigomycotina            |
| Subdivisio | : Ascomycotina                |
| Kelas      | : Ascomycetes                 |
| Subkelas   | : Plectomycetidae             |
| Ordo       | : Eurotiales                  |
| Famili     | : Trichocomaceae              |
| Genus      | : <i>Monascus</i>             |
| Spesies    | : <i>Monascus purpureus</i> . |

Secara tradisional, angkak sering dimanfaatkan untuk zat tambahan pada makanan,

seperti pewarna alami, perasa, dan sebagai pengawet makanan untuk mempertahankan warna dan rasa pada makanan. Di China, angkak yang diseduh dengan air digunakan secara empiris sebagai penurun kolesterol dan peningkatan produksi sel darah (Mold *et al.*, 2014).

Jenis metabolit sekunder pada angkak yang dihasilkan dari spesies *Monascus* meliputi (1) enam jenis pigmen yang dibagi menjadi 3 kelompok: pigmen jingga dinamakan monascorubrin ( $C_{23}H_{26}O_5$ ) dan rubropunctanin ( $C_{21}H_{22}O_5$ ), pigmen kuning dinamakan ankaflavin ( $C_{23}H_{30}O_5$ ) dan monascin ( $C_{21}H_{26}O_5$ ), serta pigmen merah dinamakan monascorubramin ( $C_{23}H_{27}NO_4$ ) dan rubropunctamine ( $C_{21}H_{23}NO_4$ ); (2) neurotransmitter dan agen hipotensi asam  $\gamma$ -aminobutyric (GABA); (3) senyawa antioksidan termasuk asam dimerumat, tanin, fenol, dan asam lemak tak jenuh; (4) metabolit anti-inflamasi angkak telah terbukti mengandung monacolin: enam azaphilones, monascin, ankaflavin, rubropunctatin, monascorburin, rubropunctamine, dan monascorburamine; dua furanoisoflida, xanthomonasin A dan xanthomonasin B; dan dua asam amino, (1)-asam monaskumat dan (2)- asam monaskumat (Lee dan Pan, 2011).

Berbagai penelitian terhadap angkak telah dilakukan dan hasilnya menunjukkan bahwa angkak memiliki aktivitas farmakologi seperti antihiperkolesterolemia, antioksidan, antikanker, antidiabetes, antibakteri, meningkatkan kadar trombosit, agen pelindung aterosklerosis, agen pembentuk tulang, antianemia, efek hepatoprotektif, pencegah penyakit Alzheimer, dan agen pelindung sel proangiogenik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan yang dapat diidentifikasi dari *review* artikel ini adalah apakah terdapat hubungan antara kandungan metabolit sekunder pada angkak terhadap aktivitas farmakologinya.

Oleh karena itu, *review* artikel ini dibuat dengan tujuan untuk mengetahui adanya hubungan metabolit sekunder angkak terhadap aktivitas farmakologi yang diteliti.

## METODE

Sumber didapatkan berdasarkan penelusuran melalui *Google Scholar* dan *PubMed* dengan kata kunci: angkak beras fermentasi, pengaruh angkak, aktivitas farmakologi angkak, *monascus purpureus*, dan *red yeast rice*. Kriteria inklusi dalam *review* artikel ini adalah jurnal nasional dan jurnal internasional terbitan 10 tahun terakhir (2011-2021) berbahasa Indonesia maupun Inggris, yang menjelaskan aktivitas farmakologi angkak dan kandungan metabolit yang terkandung. Dari hasil penelusuran tersebut dipilih sesuai kriteria inklusi dan digunakan 50 jurnal pada *review* ini. Jurnal-jurnal tersebut kemudian diskriminasi dan dibuat ringkasan dalam bentuk tabel meliputi aktivitas farmakologi yang diteliti, nama peneliti beserta tahun terbit jurnal, kandungan senyawa, metode, dan ringkasan hasil

peneliti.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil yang diperoleh dari penelusuran data pada *review* ini meliputi aktivitas farmakologi angkak, kandungan senyawa yang berperan, metode yang digunakan untuk mengamati aktivitas yang muncul, beserta hasil dari pengujian aktivitasnya. Berdasarkan data-data tersebut, diketahui bahwa angkak memiliki berbagai aktivitas farmakologi, seperti antihiperkolesterolemia, antioksidan, antikanker, antidiabetes, antibakteri, meningkatkan kadar trombosit, agen pelindung aterosklerosis, agen pembentuk tulang, pencegah penyakit Alzheimer, dan agen pelindung sel proangiogenik. Metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas-aktivitas tersebut, yaitu monakolin K, lovastatin, sterol, fenol, flavonoid, asam lemak jenuh, GABA, terpenoid, monascidin, saponin, dan berbagai pigmen. Hasil penelusuran dirangkum dalam tabel berikut:

**Tabel 1.** Aktivitas Farmakologi dan Kandungan Senyawa pada Angkak.

| Aktivitas            | Kandungan Senyawa                                    | Metode                                        | Hasil                                                                                                                                                   | Referensi                        |
|----------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Anti-hiperkolesterol | Sterol, isoflavon, asam lemak jenuh, dan monakolin K | Uji klinis acak.                              | Penurunan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) tingkat TC ( $16,1 \pm 2,3\%$ ), tingkat LDL-C ( $20.5 \pm 3.4\%$ ) dan level Apo B 100 ( $14.4 \pm 2.1\%$ ). | (Cicero <i>et al.</i> , 2017).   |
| Anti-hiperkolesterol | Monakolin K, sterol, dan asam lemak tak jenuh        | Metode CHOD-PAP menggunakan fotometer UV-Vis. | Kontrol negatif dengan serbuk angkak di dapat nilai signifikansi 0,000 ( $< 0,05$ ) artinya terdapat perbedaan bermakna.                                | (Yuliana <i>et al.</i> , 2019).  |
| Anti-hiperkolesterol | Monakolin K                                          | Metode <i>strip test</i>                      | Dosis efektif 0,00234 g/20g BB dengan penurunan kadar TC sebesar 19,2%.                                                                                 | (Kusmiati <i>et al.</i> , 2017). |

| Aktivitas                                | Kandungan Senyawa                                                             | Metode                                                                         | Hasil                                                                                                                                                                                           | Referensi                          |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Anti-hiperkolesterol                     | Lovastatin                                                                    | <i>True Experimental Design : Pre And Post Test Only Control Group Design.</i> | Penurunan TC (58.86%), TG (67.61%), LDL (88.52%), dan kenaikan HDL (74.42%).                                                                                                                    | (Wahyuningrum dan Zubaidah, 2016). |
| Anti-hiperkolesterol                     | Lovastatin                                                                    | Metode enzimatis.                                                              | Dosis 40mg/200gBB dapat menurunkan antikolesterol secara signifikan.                                                                                                                            | (Wahid <i>et al.</i> , 2019).      |
| Anti-hiperkolesterol                     | Monakolin K                                                                   | Percobaan <i>randomized, double-blinded, placebo-controlled.</i>               | Mengurangi kadar LDL-C sebesar 21% dengan penurunan total 15% kolesterol dibandingkan dengan placebo.                                                                                           | (Ross, 2017).                      |
| Anti-hiperkolesterol dan anti-aterogenik | Monakolin K                                                                   | Sistem fotometrik otomatis dan metode Folch.                                   | Menurunkan konsentrasi TC serum, LDL-C, indeks aterosklerotik, rasio LDL-C/HDL-C dan kadar kolesterol hati (31.22% dan 50.86%).                                                                 | (Bunnoy <i>et al.</i> , 2015).     |
| Anti-hiperkolesterol                     | Monakolin K                                                                   | Metode laboratorium standar                                                    | Penurunan LDL yang signifikan ( $p = 0,029$ ), 11,0% dari nilai rata-rata awal.                                                                                                                 | (Bruno <i>et al.</i> , 2018).      |
| Antioksidan                              | Terpenoid, triterpenoid, flavonoid, fenol, phlobatannin, saponin, dan kumarin | Uji penentuan asam askorbat dan fenolik, serta MDA.                            | Penurunan kadar jumlah MDA dalam serum dan hati. Kandungan asam fenolik dan asam askorbat 1,89 mg ekstrak GAE/g dan 3,00 $\mu$ g ekstrak AAE/G.                                                 | (Kongbuntad dan Saenphet, 2016).   |
| Antioksidan                              | Monapilol B dan rubropunctamine (pigmen)                                      | Metode DPPH                                                                    | Ekstrak <i>Monascus purpureus fermented rice</i> menunjukkan aktivitas DPPH tertinggi.                                                                                                          | (Srianta <i>et al.</i> , 2017).    |
| Antioksidan                              | Lovastatin, fenol, dan flavonoid                                              | Metode DPPH                                                                    | Memiliki kemampuan menangkap radikal DPPH sebanyak 50% pada konsentrasi 410,47 ppm.                                                                                                             | (Ardiani <i>et al.</i> , 2019).    |
| Antioksidan dan antibakteri              | Lovastatin dan Monascidin A                                                   | Metode DPPH dan metode difusi sumuran                                          | Mampu menangkal radikal bebas dengan nilai $IC_{50} = 218.05$ mg/mL dan memiliki aktivitas antibakteri dengan konsentrasi 2,6850% dan 5,370%.                                                   | (Sari <i>et al.</i> , 2019).       |
| Antibakteri                              | Monascidin A                                                                  | Metode Ilusi                                                                   | (1) <i>Bacillus cereus</i> KHM: 4% konsentrasi ekstrak angkak; KBM: konsentrasi 10% b/v<br>(2) <i>Bacillus stearothermophilus</i> KHM: 20% konsentrasi ekstrak angkak; KBM: konsentrasi 50% b/v | (Sumaryati dan Sudiyo, 2015).      |

| Aktivitas                                     | Kandungan Senyawa                                          | Metode                                                                                                             | Hasil                                                                                                                                                                                                                 | Referensi                             |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Antibakteri                                   | Monascidin dan antosianin                                  | Metode <i>plate count</i>                                                                                          | Persentase penurunan jumlah bakteri pada <i>P. aeruginosa</i> berkisar 6-59%, sedangkan pada <i>E. coli</i> berkisar 60-75%.                                                                                          | (Sulistiyorini <i>et al.</i> , 2011). |
| Antikanker                                    | Monascorubrin, rubropunctatin, monakolin K, dan ankaflavin | Uji model tumor tikus (sel karsinoma paru Lewis).                                                                  | Ukuran tumor tikus yang diberi makan 100 atau 200 mg/kg RMRE masing-masing berkurang 23,6% dan 50,8% .                                                                                                                | (Shi dan Pan, 2011).                  |
| Antikanker                                    | Monakolin K dan pigmen                                     | Volume tumor dihitung dengan rumus: $P \times L \times T \times 0,5236$ dan PSA serum diukur dengan kit PSA ELISA. | Mengurangi volume tumor <i>androgen-dependent</i> dan <i>-independent</i> , masing-masing sebesar 54% dan 41% serta menurunkan kadar PSA serum.                                                                       | (Hong <i>et al.</i> , 2011).          |
| Antikanker                                    | Dehydromonacolin                                           | Uji MTT kolorimetri                                                                                                | Menunjukkan aktivitas sitotoksik moderat terhadap garis sel kanker Hep G2, Caco-2, dan MCF-7.                                                                                                                         | (Zhu <i>et al.</i> , 2012).           |
| Meningkatkan kadar trombosit dan megakariosit | Flavonoid dan isoflavon                                    | Metode penganalisis hematologi otomatis                                                                            | Memiliki rata-rata jumlah trombosit dan jumlah megakariosit tertinggi ( $1.407.83 \pm 238.098 \times 10^3/\mu l$ dan $1.76 \pm 0.22230/HPF$ ) dengan dosis ekstrak 108 mg/kg/hari.                                    | (Wiyasihati <i>et al.</i> , 2013).    |
| Meningkatkan kadar trombosit                  | Monakolin K                                                | Darah sinus orbitalis mata diambil untuk pengukuran kadar jumlah trombosit.                                        | Memberikan efek peningkatan kadar trombosit pada laju 18,78; 14,02; dan 5,45%.                                                                                                                                        | (Setiawan, 2015).                     |
| Meningkatkan kadar trombosit                  | Monakolin K                                                | Metode <i>Cross Sectional Retrospektif</i> yang bersifat <i>Observasional Analitik</i> .                           | Jumlah trombosit antara pre dan pos konsumsi angkak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dengan $p$ – value sebesar 0,000 ( $p$ – value < 0,05).                                                              | (Satiti, 2016).                       |
| Antidiabetes                                  | Monakolin K                                                | Metode enzimatis (kit GOD-POP), uji imunosorben, metode PEG-enhanced immunoturbidimetric, dan metode IFCC          | Sindrom diabetes dapat diperbaiki dengan kombinasi <i>Monascus purpureus</i> , <i>Momordica charantia</i> , dan <i>chromium</i> ; mampu membatasi diferensiasi sel sehingga dapat mempertahankan fungsi sel $\beta$ . | (Lu <i>et al.</i> , 2020).            |
| Antidiabetes                                  | Monakolin K                                                | Pengukuran darah lengkap                                                                                           | Aktivitas antihiperlipidemik dengan menurunkan kadar glukosa darah (54,78 % dan 29,21 %) dan HbA1C (12,63% menjadi 8,6% dan 10,19%).                                                                                  | (Rajasekaran and Kalaivani, 2015).    |

| Aktivitas                        | Kandungan Senyawa                                        | Metode                                                                                                      | Hasil                                                                                                                                                                                                       | Referensi                    |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Agen pelindung aterosklerosis    | Monakolin K                                              | Analisis lesi aterosklerotik dan analisis bioinformatika                                                    | Menurunkan pembentukan plak, kadar kolesterol dan LDL; menyebabkan perubahan struktural yang signifikan pada mikrobiota usus.                                                                               | (Dong <i>et al.</i> , 2019). |
| Agen pelindung aterosklerosis    | Monakolin K                                              | Pewarnaan minyak merah O , uji enzimatik, dan analisis kuantitatif aterosklerosis dengan software Image-Pro | Menekan ekspansi diameter dan area suprarenal yang diinduksi AngII (P<05) dan mengurangi area lesi aterosklerotik (P<05).                                                                                   | (Xie <i>et al.</i> , 2012).  |
| Agen pembentuk tulang            | Statin                                                   | Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis                                                                       | Dapat merangsang BMD, proliferasi osteoblas, dan ekspresi ALP pada tikus dan dengan demikian pembentukan tulang.                                                                                            | (Wu <i>et al.</i> , 2020).   |
| Pencegahan penyakit Alzheimer    | Monakolin K, GABA, antioksidan, monascin, dan ankaflavin | Tinjauan Literatur                                                                                          | Menghambat neurositotoksitas dan menekan aktivitas asetilkolinesterase yang diinduksi A $\beta$ 40, menghambat jalur sintesis A $\beta$ dan mendorong jalur sintesis sAPP $\alpha$ (faktor neuroprotektif). | (Lee dan Pan, 2011).         |
| Agen pelindung sel proangiogenik | Monakolin K                                              | Analisis Western Blot, pewarnaan sel tua, uji fluorometrik, dan uji kolorimetri                             | Menginduksi faktor nuklear dan kadar protein dalam PAC; menghambat penuaan PAC dan pengembangan spesies oksigen reaktif (ROS).                                                                              | (Liu <i>et al.</i> , 2017).  |

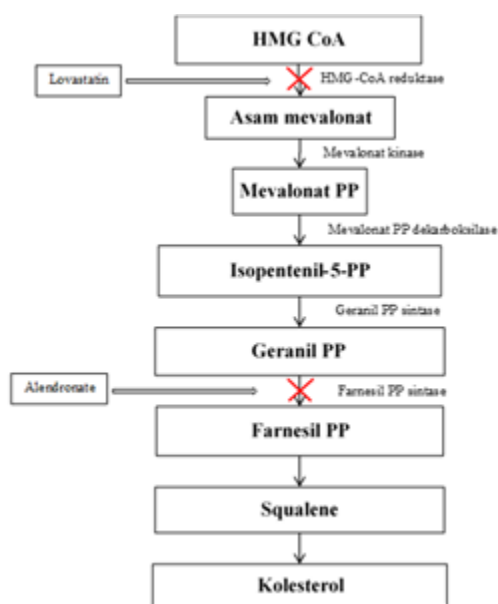
### *Antihiperkolesterolemia*

Angkak memiliki aktivitas antihiperkolesterolemia yang mampu membantu menurunkan kolesterol dalam darah pada pasien dengan hyperlipidemia. Selain itu, penelitian lain juga mengatakan bahwa angkak telah digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol LDL pada pasien yang harus menghentikan penggunaan obat statin karena nyeri otot dan dikonfirmasi memiliki tolerabilitas yang baik dalam hal perubahan parameter biokimia maupun keparahan nyeri otot (Cicero *et al.*, 2017).

Komponen terkonsentrasi tertinggi dalam angkak adalah monakolin K, yang memiliki konfigurasi kimia yang mirip dengan obat

lovastatin. Monakolin K diketahui berperan penting dalam mekanisme angkak menurunkan kolesterol, yaitu memblokir biosintesis kolesterol dengan menghambat 3-hidroksi-3-metil-glutarilkoenzim A (HMG-CoA) reduktase (**Gambar 1**) (Ross, 2017). HMG-CoA reduktase adalah enzim pengatur biosintesis kolesterol hati. Tingkat enzim ditekan oleh kolesterol eksogen dan degradasi lipoprotein densitas rendah (LDL-C) melalui up-regulasi reseptor LDL (34). Penghambatan enzim tersebut akan meningkatkan densitas reseptor LDL pada sel hati dan mengakibatkan penurunan LDL kolesterol.

Tidak hanya monakolin K, substansi lain yang terkandung dalam angkak juga berkontribusi



**Gambar 1.** Mekanisme kerja monakolin K memblokir jalur produksi kolesterol.

dalam memberikan efek menurunkan kadar kolesterol. Angkak mengandung Sterol ( $\beta$ -sitosterol, campesterol, stigmasterol, dan sapogenin), isoflavon dan isoflavon glikosida, dan asam lemak tak jenuh tunggal. Senyawa-senyawa tersebut bekerja secara sinergis dengan monakolin K untuk menurunkan kolesterol total. Asam lemak tak jenuh tunggal mampu menurunkan kadar trigliserida, sedangkan sterol mampu menghambat penyerapan kolesterol dalam tubuh (Tenggara *et al.*, 2013). Kombinasi dari sterol dan monakolin K akan memberikan aktivitas antikolesterol yang lebih efektif (Yuliana *et al.*, 2019).

#### Antioksidan

Warna merah pada angkak merupakan salah satu bahan alam yang dijadikan pewarna alami. Warna tersebut merupakan metabolit sekunder berupa pigmen yang tersusun dari poliketida dan dihasilkan dari kapang *Monascus purpureus* sp. melalui proses fermentasi dalam pembuatan angkak. Pigmen *Monascus* terdiri dari *ankaflavin* dan *monascin* (kuning), *rubropunctatin* dan *monascorubrin* (jingga), serta *rubropunctamin* dan *monascorubramin* (merah) (Wiyoto *et al.*, 2011). Pigmen monaskurubrin mengandung

antosianin yang merupakan senyawa flavonoid dan berperan sebagai antioksidan (Wanti *et al.*, 2015).

Mekanisme flavonoid sebagai antioksidan adalah dengan menyumbangkan ion hidrogen dan dengan menginhibisi kerja enzim pembentuk radikal bebas (Ardiani *et al.*, 2019). Semakin pekat pigmen pada angkak, maka semakin tinggi pula aktivitas antioksidannya karena kandungan antosianin yang tinggi. Hal tersebut yang menyebabkan perbedaan tingkat aktivitas antioksidan pada angkak (Wanti *et al.*, 2015).

#### Antibakteri

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sulistyorini *et al.* (2011), diketahui bahwa angkak dapat menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*. Metabolit sekunder yang dihasilkan oleh *M. purpureus* terdiri dari dua jenis, yaitu metabolit berupa pigmen dan non-pigmen. Salah satu metabolit sekunder non-pigmen yang terkandung dalam angkak adalah *monascidin*. *Monascidin* merupakan senyawa yang berperan dalam agen antibakteri dengan menghambat sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri.

Peptidoglikan berfungsi sebagai penyedia komponen struktural yang kuat untuk melindungi sel sehingga mampu menahan tekanan osmosis tinggi yang disebabkan oleh kadar ion organik dalam sel. Dengan adanya penghambatan pada sintesis peptidoglikan, maka bakteri akan menyerap air dan mengakibatkan sel bakteri pecah. Ketidakstabilan pada sel bakteri akan berakibat pada kematian bakteri.

Sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Sumaryati dan Sudiyono (2015), mengatakan bahwa angkak mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Bacillus stearothermophilus* dan *Bacillus cereus* akibat adanya senyawa *monascidin* yang terkandung dalam angkak. Uji aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode dilusi dan hasil menunjukkan bahwa KHM terhadap bakteri *Bacillus cereus* lebih rendah dibandingkan dengan *Bacillus stearothermophilus*. Hal tersebut disebabkan oleh struktur dinding sel bakteri yang berbeda. *Bacillus cereus* adalah bakteri gram positif yang memiliki struktur dinding sel yang lebih sederhana, sedangkan *Bacillus stearothermophilus* adalah bakteri gram negatif yang memiliki membran luar yang melindungi peptidoglikan. Sehingga menyebabkan bakteri *Bacillus stearothermophilus* kurang sensitif dan lebih tahan terhadap aktivitas antibakteri angkak.

#### Antikanker

*Monaskurubrin* dan *rubropunctatin*, pigmen jingga dari *Monascus*, kemungkinan besar merupakan zat anti kanker yang sangat baik. Dalam uji model tumor tikus (sel karsinoma paru Lewis) pada penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa ekstrak angkak memainkan peran fungsi yang signifikan dalam aktivitas anti-tumorigenik. Selain menghambat pertumbuhan tumor, zat aktif monakolin K dalam ekstrak angkak menciptakan efek sinergis bersama dengan bahan aktif lainnya,

ankaflavin, meningkatkan tingkat apoptosis sel tumor. Dalam hal angiogenesis terkait tumor, monacolin K menghambat invasi tumor yang disebabkan oleh faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan pembentukan pembuluh darah baru, sehingga menghambat metastasis tumor paru (Shi dan Pan, 2011).

Ekstrak angkak juga menunjukkan sifat antikanker pada sel kanker prostat. Efek *in vitro* menunjukkan adanya penghambatan pertumbuhan sel tumor yang lebih kuat dibandingkan dengan pengobatan lovastatin pada sel kanker prostat. Ekstrak angkak mengandung pigmen merah dan statin yang menunjukkan efek antikanker pada sel kanker (Hong *et al.*, 2011).

Selain itu, ditemukan bahwa dehydromonacolin K dalam angkak memiliki sitotoksitas yang jauh lebih kuat daripada monackolin K terhadap sel kanker. Lebih banyak monakolin yang lipofilik dapat mengarahkan aktivitas antikanker langsung secara *in vitro* karena lipofilisitasnya memungkinkan mereka untuk langsung menembus membran sel dan mempengaruhi proliferasi sel, kelangsungan hidup, dan motilitas (Zhu *et al.*, 2012).

#### Meningkatkan Kadar Trombosit

Angkak mengandung flavonoid, yaitu isoflavan, yang dilaporkan dapat menghambat aktivitas enzim hyaluronidase. Hyaluronidase adalah enzim yang mendegradasi asam hialuronat. Ketika aktivitas hyaluronidase dihambat, asam hialuronat tidak terdegradasi. Asam hialuronat dalam matriks ekstraseluler (ECM) sumsum tulang berperan dalam merangsang pelepasan interleukin-6 (IL-6). Sementara diketahui bahwa IL-6 dapat meningkatkan proliferasi sel progenitor hematopoietik dan merangsang megakariopoiesis. Selain itu, IL-6 juga berperan untuk merangsang pematangan sel megakariosit.

Akibatnya, jumlah trombosit dalam darah akan meningkat (1). Lovastatin dalam angkak juga berperan sebagai anti inflamasi (imunomodulator) yang bekerja dengan meningkatkan sistem imun spesifik dan meningkatkan jumlah trombosit (Iryani dan Soleha, 2016).

#### *Antidiabetes*

Senyawa dengan aktivitas antidiabetes dalam angkak berfokus pada monacolin K,  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), monascin, dan ankaflavin, bekerja melalui mekanisme seperti anti-inflamasi, anti-oksidasi, aktivasi PPAR $\gamma$ , dan peningkatan sekresi insulin sel  $\beta$  dengan meningkatkan pelepasan asetilkolin dari terminal saraf. Penelitian sebelumnya melaporkan *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (enzim pembatas laju untuk glukoneogenesis sebagai respons terhadap glukagon dan insulin) diturunkan regulasinya pada hati tikus diabetes yang diobati dengan angkak. Selain itu, induksi FOXO1 hati atau DAF-16/FOXO juga didokumentasikan pada tikus diabetes yang diobati dengan monascin (Lu *et al.*, 2020).

#### *Antihipertensi*

Angkak dilaporkan menghasilkan efek antihipertensi melalui 3 mekanisme. Mekanisme pertama adalah melalui kandungan asam  $\gamma$ -aminobutirat (GABA) dalam *Monascus purpureus*. Ketika beras ragi merah dibandingkan dengan GABA murni pada tikus dengan hipertensi yang diinduksi fruktosa, angkak memiliki efek antihipertensi yang lebih kuat. Studi ini menunjukkan bahwa komponen lain selain kandungan GABA berkontribusi terhadap efek antihipertensi angkak. Mekanisme kedua adalah melalui asetilkolin klorida yang diidentifikasi dalam *Monascus purpureus*. Terakhir, mekanisme ketiga adalah melalui penghambatan enzim

pengubah angiotensin I oleh 4 peptida aktif yang ditemukan di *Monascus purpureus*. Berdasarkan hasil ini, angkak dapat membantu dalam mengurangi tekanan darah pada pasien diabetes dan pada populasi umum (Musselman *et al.*, 2012).

#### *Agen Pelindung Aterosklerosis*

Pengamatan arteri dengan mikroskop elektron transmisi mengkonfirmasi efek anti-aterosklerotik dari angkak, yang secara signifikan mengurangi efek berbahaya pada sel endotel utuh yang disebabkan oleh diet tinggi lemak. Angkak dapat mengurangi ukuran plak dan menurunkan kadar kolesterol serum. Diketahui bahwa *Monascus* menghasilkan senyawa monakolin yang memberikan efek menguntungkan dalam menekan peningkatan kadar HMG-CoA reduktase di hati tikus diet tinggi lemak, dan dengan demikian mengurangi CHOL dan LDL plasma. Selain itu, jalur MAPK dijelaskan untuk terlibat dalam efek anti-aterosklerosis RYR. Hasil kami lebih lanjut mendukung hipotesis bahwa mekanisme yang mendasari efek anti-aterosklerosis RYR terkait erat dengan perubahan struktural mikrobiot usus (Dong *et al.*, 2019).

#### *Agen Pembentuk Tulang*

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wu *et al.* (2020), ditemukan bahwa angkak dan ekstraknya mendorong proliferasi osteoblas, yang penting dalam pembentukan tulang. Ini dapat mengaktifkan jalur pensinyalan dengan meningkatkan kandungan BMP sel punca mesenkim, menyebabkan mereka berdiferensiasi menjadi osteoblas. Angkak juga dapat meningkatkan ekspresi ALP, yang terkait dengan proliferasi osteoblas. Peningkatan BMD yang diinduksi angkak mungkin terkait dengan induksi mineralisasi matriks tulang oleh

osteoblas. Dibandingkan dengan sebagian besar penghambat penyerapan tulang yang digunakan untuk mengobati osteoporosis, angkak memiliki keunggulan dalam menginduksi proliferasi osteoblas, sehingga meningkatkan pembentukan tulang, dan meningkatkan massa dan kekuatan jaringan tulang.

### Pencegahan Penyakit Alzheimer

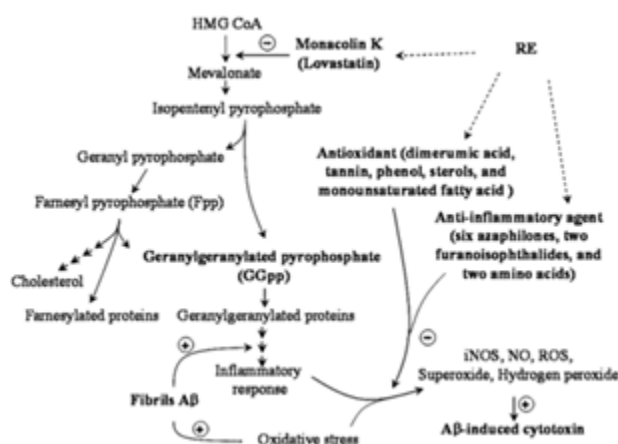
Mekanisme penting beras jamur merah dalam mencegah penyakit Alzheimer adalah kemampuan anti-oksidatif dan anti-inflamasinya. Ekstrak angkak menunjukkan kemampuan untuk menghambat sitotoksitas A $\beta$ 40. Monokolin K mampu menekan kematian sel PC-12 yang diinduksi A $\beta$ 40. Mekanisme bagaimana ekstrak angkak dapat menekan sitotoksitas yang diinduksi A $\beta$ 40 ditunjukkan pada **Gambar 2**. Selain monakolin K, antioksidan dan agen anti-inflamasi ini melakukan sinergisme yang kuat untuk menekan respons inflamasi yang diinduksi A $\beta$  dan stres oksidatif.

Angkak dapat secara signifikan menekan aktivitas asetilkolinesterase yang meningkat oleh pengaruh A $\beta$  dan mampu mengurangi akumulasi A $\beta$ 40 di hipokampus karena kemampuannya untuk menghambat stres oksidatif dan respon inflamasi. Karena faktor oksidatif dan inflamasi menghambat akumulasi A $\beta$ 40 yang diinfuskan

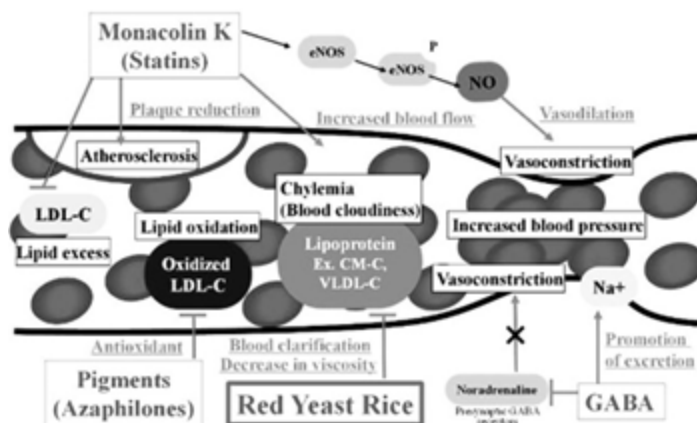
ke otak, sehingga A $\beta$ 40 tidak dapat menyebabkan gangguan pada otak, dan dengan demikian, memori dan kemampuan belajar menjadi lebih baik (Lee dan Pan, 2011).

### Agen Pelindung Sel Proangiogenik

Penelitian Liu *et al.* (2017) menunjukkan, untuk pertama kalinya, bahwa ekstrak angkak melemahkan penuaan yang diinduksi glukosa tinggi dan stres oksidatif PAC. Aktivasi HO-1 dapat memainkan peran penting dalam penuaan antiseluler dan efek antioksidan ekstrak angkak pada PAC. Investigasi *in vitro* telah menunjukkan bahwa angkak dapat menghambat beberapa peristiwa penting dari proses aterogenik, seperti otot polos pembuluh darah dan disfungsi sel endotel melalui mekanisme redoksensitif. Angkak mengandung bahan kimia yang mirip dengan obat statin termasuk monacolin K. Induksi HO-1 yang dimediasi statin telah terbukti terjadi pada sel otot polos pembuluh darah, sel endotel, makrofag, neuron, sel hati, dan sel paru. Ekstrak angkak menginduksi aktivasi HO-1 dalam PAC yang diturunkan dari sumsum tulang. Ekspresi HO-1 dimediasi melalui akumulasi Nrf2 dalam nukleus. Selain itu, ekstrak angkak menginduksi translokasi nuklir Nrf2 di PAC (Liu *et al.*, 2017).



**Gambar 2.** Efek kooperatif ekstrak etanol beras jamur merah (RE) pada represi A $\beta$  neurositotoksitas.



Gambar 3. Mekanisme senyawa aktif Angkak.

## SIMPULAN

Angkak merupakan produk fermentasi dari kapang *Monascus purpureus* dan penggunaannya sebagai makanan dan obat herbal sudah digunakan secara luas. Berdasarkan data hasil penelusuran, diketahui bahwa kandungan metabolit sekunder pada angkak berhubungan dengan aktivitas farmakologi yang diteliti.

Setiap senyawa yang terkandung memiliki peran dan mekanismenya masing-masing dalam memunculkan aktivitas tersebut (Gambar 3). Untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan skrining lebih dalam sehingga mampu mengeksplorasi berbagai komponen bioaktif dan aktivitas lainnya yang bermanfaat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ardiani, N., Santoso, K., dan Maheshwari, H. 2019. Efektivitas Antioksidan Angkak terhadap Performans Burung Puyuh yang Diinduksi Stres Oksidatif dengan Pemberian Deksmetason. Jurnal Veteriner. Vol. 20(2): 2477–5665.
- Bruno, A., Pandolfo, G., Crucitti, M., Troili, G. M., Spina, E., Zoccali, R. A. dan Muscatello, M. R. A. 2018. Red Yeast Rice (RYR) Supplementation in Patients Treated With Second-Generation Antipsychotics. Complementary Therapies in Medicine. Vol. 37(3): 167–171.
- Bunnoy, A., Saenphet, K., Lumyong, S., Saenphet, S. dan Chomdej, S. 2015. Monascus purpureus-fermented Thai Glutinous Rice Reduces Blood and Hepatic Cholesterol and Hepatic Steatosis Concentrations in Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. BMC Complementary and Alternative Medicine. Vol. 15(1): 1–11.
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Rosticci, M., Parini, A., Giovannini, M., Veronesi, M., D'Addato, S. dan Borghi, C. 2017. Effect of A Short-Term Dietary Supplementation With Phytosterols, Red Yeast Rice or Both on Lipid Pattern in Moderately Hypercholesterolemic Subjects: A Three-Arm, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. Nutrition and Metabolism. Vol. 14(1): 1–7.
- Dong, Y., Cheng, H., Liu, Y., Xue, M. dan Liang, H. 2019. Red Yeast Rice Ameliorates High-Fat Diet-Induced Atherosclerosis in Apoe<sup>-/-</sup> Mice in Association With Improved Inflammation and Altered Gut Microbiota Composition. Royal Society of Chemistry. Vol. 10(7): 3880–3889.
- Hong, M. Y., Henning, S., Moro, A., Seeram, N.

- P., Zhang, Y. dan Heber, D. 2011. Chinese Red Yeast Rice Inhibition of Prostate Tumor Growth in SCID Mice. *Cancer Prevention Research*. Vol. 4(4): 608–615.
- Iryani, T. dan Soleha, T. U. 2016. Manfaat Angkak terhadap Kenaikan Trombosit pada Penderita DBD. *Jurnal Majority*. Vol. 5(5): 174–178.
- Kongbuntad, W. and Saenphet, S. 2016. Effects of Red Mold Rice Produced from *Monascus purpureus* CMU002U on Growth Performances and Antioxidant Activity of Japanede Quail. *International Journal of Poultry Science*, 15(1), pp. 8–14.
- Kusmiati, M., Nurpalah, R. and Hasanah, A. N. 2017. Pengaruh Air Seduhan Angkak terhadap Kadar Kolesterol Total pada Mencit (*Mus Musculus*) Jantan Galur Swiss Webster. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi*, 17(1), p. 97. doi: 10.36465/jkbth.v17i1.195.
- Lee, C. L. and Pan, T. M. 2011. Red mold fermented products and Alzheimer's disease: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 91(3), pp. 461–469. doi: 10.1007/s00253-011-3413-1.
- Liu, J. T., Chen, H. Y., Chen, W. C., Man, K. M. and Chen, Y. H. 2017. Red Yeast Rice Protects Circulating Bone Marrow-Derived Proangiogenic Cells against High-Glucose-Induced Senescence and Oxidative Stress: The Role of Heme Oxygenase-1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. doi: 10.1155/2017/3831750.
- Lu, K. Y., Chen, S. H., Lin, Y. S., Wu, H. P. and Chao, P. M. 2020. An antidiabetic nutraceutical combination of red yeast rice (*Monascus purpureus*), bitter melon (*Momordica charantia*), and chromium alleviates dedifferentiation of pancreatic  $\beta$  cells in db/db mice. *Food Science and Nutrition*, 8(12), pp. 6718–6726. doi: 10.1002/fsn3.1966.
- Mold, R. E. D., Angkak, R., Makanan, S. and Dari, T. 2014. Red Mold Rice (Angkak) Sebagai Makanan Terfermentasi Dari China: Suatu Kajian Pustaka. *Jurnal Biologi*, 17(1), pp. 24–28. doi: 10.24843/jbiounud.
- Musselman, M. E., Pettit, R. S. and Derenski, K. L. 2012. A review and update of red yeast rice. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), pp. 33–39. doi: 10.1177/2156587211429703.
- Prayoga, M. J. and Tjiptaningrum, A. 2016. Pengaruh Pemberian Angkak (Beras Fermentasi *Monascus purpureus*) dalam Meningkatkan Kadar Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue. *Majority*, 5(5), pp. 6–13.
- Rajasekaran, A. and Kalaivani, M. 2015. Protective effect of *Monascus* fermented rice against STZ-induced diabetic oxidative stress in kidney of rats. *Journal of Food Science and Technology*, 52(3), pp. 1434–1443. doi: 10.1007/s13197-013-1191-8.
- Ross, S. M. 2017. Red yeast rice: The efficacy of *monascus purpureus* yeast for treatment of hyperlipidemia a modifiable risk factor of cardiovascular disease. *Holistic Nursing Practice*, 31(1), pp. 52–58. doi: 10.1097/HNP.0000000000000192.
- Sari, W. K., Astutiningsih, C., Suharsanti, R. and Wulan, A. A. H. 2019. Kajian Manajemen Produksi Pewarna Alami Angkak Powder yang Berpotensi sebagai Antioksidan dan Antibakteri, 2(1), pp. 99–105.
- Satiti, I. A. D. 2016. Efektifitas Angkak (Beras Merah) Terhadap Peningkatan Kadar Trombosit Pada Penderita Dbd. *Jurnal*

- Ilmiah Kesehatan Media Husada, 5(1), pp. 39–48. doi: 10.33475/jikmh.v5i1.123.
- Setiawan, C. H. 2015. Pengaruh Pemberian Angkak Terhadap Kenaikan Jumlah Trombosit Tikus Jantan. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas*, 12(1), pp. 15–21.
- Shi, Y. C. and Pan, T. M. 2011. Beneficial effects of *Monascus purpureus* NTU 568-fermented products: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 90(4), pp. 1207–1217. doi: 10.1007/s00253-011-3202-x.
- Srianta, I., Zubaidah, E., Estiasih, T., Iuchi, Y., Harijono and Yamada, M. 2017. Antioxidant activity of pigments derived from *Monascus purpureus* fermented rice, corn, and sorghum. *International Food Research Journal*, 24(3), pp. 1186–1191.
- Sulistiyorini, F., Andriani, M. A. M. and Utami, R. 2011. The effect of various rice varieties to antimicrobial activity of red mould rice by *Monascus purpureus*. *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 9(2), pp. 50–54. doi: 10.13057/biofar/f090204.
- Sumaryati, E. and Sudiyono 2015. KAJIAN AKTIVITAS ANTIBAKTERI EKSTRAK ANGKAK TERHADAP PERTUMBUHAN BAKTERI *Bacillus cereus* DAN *Bacillus stearothermophilus*. *Teknologi Pangan : Media Informasi dan Komunikasi Ilmiah Teknologi Pertanian*, 6(1). doi: 10.35891/tp.v6i1.461.
- Tenggara, R., Angeline, A., Suwito, M. G. and Atmadja, A. S. 2013. *Journal of Medicine*, 12(1), pp. 61–67.
- Wahid, A. R., Damayanti, A. and Wardani, A. K. 2019. Uji Aktivitas Antikolesterol Hasil Fermentasi Angkak Pada Tikus Galur Sprague dawley. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 2(2), pp. 250–260. doi: 10.36387/jifi.v2i2.296.
- Wahyuningrum, I. and Zubaidah, E. 2016. Effect Red Mold Rice Adding Rice Bran on Decrease Lipid Profile Male Wistar Rats Hypercholesterolemic. *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 4(1), pp. 127–136.
- Wanti, S., Andriani, M. A. . and Herriyadi, N. 2015. Pengaruh Berbagai Jenis Beras Terhadap Aktivitas Antioksidan Pada Angkak Oleh *Monascus purpureus*. *Biiofarmasi*, 13(1), pp. 1–5. doi: 10.13057/biofar/fl30101.
- Wiyasihati, S. I., Wigati, K. W. and Wardani, T. 2013. Comparing the Effect of Red Yeast Rice , Date Palm , and Guava Leaf Extract on Thrombocyte and Megakaryocyte Count in Thrombocytopenic White Rats. *Folia Medica Indonesiana*, 49(2), pp. 82–87.
- Wiyoto, H., Andriani, M. A. M. and Parnanto, N. H. R. 2011. Study of antioxidant activity and anti-cholesterol content on red yeast rice with substrates variation (rice, corn and dried cassava). *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 9(2), pp. 38–44. doi: 10.13057/biofar/f090202.
- Wu, B., Huang, J. F., He, B. J., Huang, C. W. and Lu, J. H. 2020. Promotion of Bone Formation by Red Yeast Rice in Experimental Animals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2020. doi: 10.1155/2020/7231827.
- Xie, X., Wang, Y., Zhang, S., Zhang, G., Xu, Y., Bi, H., Daugherty, A. and Wang, J. an 2012. Chinese red yeast rice attenuates the development of angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm and atherosclerosis. *Journal of Nutritional Biochemistry. Elsevier Inc.*, 23(6), pp. 549–556. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.02.011.
- Yuliana, A., Rahmiyani, I. and Faridah, A. S. 2019. Pemanfaatan Hasil Fermentasi Padat

- Monascys purpureus Sebagai Penurun Kolesterol Pada Daging Sapi Dan Daging Kambing. Journal of Pharmacopolium, 2(3), pp. 167–172.
- Zhu, L., Yau, L. F., Lu, J. G., Zhu, G. Y., Wang, J. R., Han, Q. Bin, Hsiao, W. L. and Jiang, Z. H. 2012. Cytotoxic dehydromonacolins from red yeast rice. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60(4), pp. 934–939. doi: 10.1021/jf203579f.