

PENGARUH PEMBERIAN KAPSUL MONASTEROL TERHADAP KADAR HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL) PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG SEBELUMNYA DIINDUKSI DENGAN PROPILTIOURASIL.

**Djadjat Tisnadjaja, Ai Hertati, Nurlaili Ekawati dan Herman Irawan
Puslit Bioteknologi-LIPI**

Jl. Raya Bogor Km 46, Cibinong-Bogor 16911

Email: d.tisnadjaja@gmail.com

Abstrak

Dalam penelitian ini uji farmakologi dilakukan dengan menggunakan tikus putih jantan dari galur Wistar. Sebelum digunakan tikus dibuat hiperkolesterolemia dengan pencekokan suspensi otak sapi sebanyak 3 ml/ekor/hari dan pemberian propil tiourasil (PTU) 0,01 % melalui minuman, disamping pemberian makanan standar, selama satu minggu. Dari pengamatan terlihat bahwa kapsul Monasterol mampu bekerja sama baiknya dengan obat penurun kolesterol komersial Simvastatin. Salah satu profil lipid yang diamati adalah HDL (High Density Lipoprotein). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kapsul monasterol dengan dosis 1 sampai 3 kapsul/ekor/hari mampu meningkatkan kadar HDL dari hewan uji. Perlakuan dengan kapsul Monasterol dosis 3 kapsul/ekor/hari selama 8 minggu pada hewan uji yang selama pengamatan diberikan makanan kaya lemak dan minuman mengandung PTU 0,01%, memberikan hasil lebih baik dibandingkan dengan Simvastatin 10 mg. Perlakuan menggunakan Monasterol menyebabkan HDL meningkat dari 46,3 mg/dl menjadi 85 mg/dL, sedangkan perlakuan dengan Simvastatin HDL meningkat dari 61 mg/dL menjadi 98,5 mg/dL. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa variasi dosis perlakuan dengan Monasterol antara 1, 2 dan 3 kapsul/ekor/hari tidak menunjukkan perbedaan nyata dalam meningkatkan HDL. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kapsul Monasterol bisa digunakan sebagai pengganti obat penurun kolesterol dari golongan statin seperti Simvastatin.

Kata kunci : Monakolin K, angkak, HDL-kolesterol, Monasterol, aterosklerosis

Abstract

In this research work, pharmacological test was carried out using male albino rats from Wistar strain. Prior to the use, rat was made hypercholesterolemia by orally given addition of 3 ml/rat/day cattle brain emulsion beside their standard feed, and addition of 0.01% propil tiourasil (PTU) into their drinking water for a week. The observation showed that Monasterol capsule could work as good as commercial cholesterol lowering simvastatin. One of the observed lipid profile is HDL (High Density Lipoprotein). Research result showed that Monasterol capsule dosed 1 up to 3 capsule/rat/day could increase HDL of the animal tested. Treatment with Monasterol capsule dosed 3 capsule/rat/day for 8 weeks onto animal tested, where during the observed period rats were fed with fat rich feed and 0.01% propil tiourasil containing water, gave a better result compared to the treatment with 10 mg of simvastatin. Treatment with Monasterol caused HDL improved from 46,3 mg/dl to 85 mg/dL, while treatment with simvastatin caused HDL increased from 61 mg/dL menjadi 98,5 mg/dL. Research result also shown that various treatment doses of Monasterol between 1; 2 and 3 capsule/rat/day give a not significantly difference in HDL improvement. From the research result could be concluded that Monasterol capsule could be used as the replacement for the cholesterol lowering medicine of statin group like simvastatin.

Keywords : Monakolin K, red fermented rice, HDL-cholesterol, monasterol, atherosclerosis,

PENDAHULUAN

Studi preklinik maupun klinik tentang kemampuan beras merah hasil fermentasi menurunkan kadar kolesterol darah telah banyak dilakukan, namun demikian setiap beras merah hasil fermentasi kemungkinan memiliki perbedaan antara satu dengan yang lainnya. Perbedaan bisa pada kadar kandungan senyawa monakolin K atau bahkan komposisi kandungan kimia dari hasil fermentasi tersebut. Monasterol yang memiliki izin edar POM TR 073 367 821 merupakan sediaan obat tradisional yang memanfaatkan beras merah hasil fermentasi sebagai bahan aktifnya. Produk ini ditawarkan sebagai alternatif penurun kadar kolesterol. Dengan kandungan monakolin K dari beras merah hasil fermentasi yang digunakan produk ini memang bisa diyakini mempunyai kemampuan untuk memperbaiki profil lipid. Selain senyawa monakolin K beras merah hasil fermentasi juga mengandung beberapa senyawa lain seperti pigmen warna poliketida, beberapa asam lemak seperti palmitat, stearat, oleat dan linoleat serta beberapa bentuk monakolin lain yang bisa mendukung kemampuannya untuk mengontrol sintesis kolesterol. Dalam formula Monasterol juga ditambahkan ekstrak *Guazuma*. Melalui penelitian ini diharapkan untuk diperoleh bukti ilmiah sebagai dukungan agar produk tersebut dapat dikembangkan menjadi obat herbal terstandar. Berdasarkan pada hasil studi preklinik maka bisa ditetapkan dosis yang optimal dalam meningkatkan kadar HDL- kolesterol dan menurunkan kadar kolesterol total.

TINJAUAN PUSTAKA

HDL-kolesterol sering disebut sebagai kolesterol baik karena bersifat anti-atherogenik. Sementara LDL-kolesterol yang paling banyak mengangkut kolesterol di dalam darah dan cenderung mengendap di dalam arteri disebut sebagai kolesterol jahat. HDL mengangkut kolesterol lebih sedikit dan mampu membawa kelebihan kolesterol jahat di pembuluh arteri untuk diproses dan dibuang. Jadi, HDL mencegah kolesterol mengendap di arteri dan mencegah terjadinya atherosklerosis (Tisnadjaja, 2006). Oleh karena itu semakin tinggi HDL, kemungkinan terjadinya atherosklerosis akan semakin berkurang. Terdapat hubungan antara peningkatan resiko penyakit jantung koroner dan stroke dengan kadar HDL-kolesterol (Tabel 1). Jadi, dengan meningkatkan HDL kolesterol dalam darah maka

resiko terjadinya komplikasi penyakit jantung koroner dan stroke akan berkurang. (Soeharto, 2004).

Tabel 1. Hubungan kadar HDL dan kemungkinan PJK

Kadar HDL (mg/dL)	Persentase terjadi PJK pada laki-laki (%)	Persentase terjadi PJK pada perempuan (%)
< 25	18	-
25 – 34	10	16
35 – 44	10	5
45 – 54	5	5
55 – 64	6	4
65 – 74	3	1
> 75	0	0

Monakolin K atau lovastatin merupakan senyawa yang memiliki kemampuan untuk menghambat laju pembentukan kolesterol dalam darah melalui mekanisme penghambatan secara kompetitif dari kerja enzim 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG CoA reduktase) (Abraham dkk, 1996; Endo dan Hasumi, 1984; Tisnadjaja, 2003). Enzim HMG CoA reduktase merupakan enzim yang didalam jalur anabolisme kolesterol bertanggung jawab terhadap proses perubahan HMG-CoA menjadi asam mevalonat, dimana metabolisme ini sebagian besar terjadi di hati (Tisnadjaja, 2003). Beras merah hasil fermentasi selain mengandung beberapa bentuk senyawa monakolin yang merupakan inhibitor enzim HMG CoA reduktase juga mengandung beberapa senyawa lain seperti asam palmitat, asam linoleat, asam oleat, dan asam stearat yang memiliki kemungkinan untuk membantu mengontrol kadar kolesterol dalam darah (Zhang dkk, 1998 dalam Wei dkk, 2003).

Beberapa studi pre klinik maupun klinik tentang kemampuan beras merah hasil fermentasi sebagai penurun kolesterol telah banyak dilakukan. Li dkk, (1998) melaporkan bahwa pemberian beras merah hasil fermentasi dengan menggunakan kapang *Monascus purpureus* selama 30 hari dengan dosis 0,2 ; 0,4 dan 0,8 g/kg/hari mampu menurunkan kolesterol total sebesar (secara berturut-turut sesuai dosis) 45%, 43% dan 59%. Sedangkan untuk rasio kolesterol total terhadap HDL mengalami penurunan sebesar 30,2%, 37,6% dan 65,6%. Dalam penelitian ini digunakan kelinci yang sebelumnya dibuat hiperkolesterolemia secara endogenus dengan cara diberikan diet yang mengandung kasein 25% selama 60 hari. Sementara itu, untuk kelinci yang diinduksi hiperkolesterolemia secara eksogen diperoleh hasil bahwa kadar kolesterol total,

trigliserida, dan rasio kolesterol total terhadap HDL di dalam darah dapat dicegah peningkatannya. Kasim dkk (2006) melaporkan bahwa pemberian beras merah hasil fermentasi dengan dosis 20g/hari/tikus selama 21 hari pada tikus yang diberi diet yang mengandung kolesterol, kadar total kolesterolnya dapat dikurangi hingga 20,78%. Sementara itu uji klinik pada manusia telah dilakukan oleh Wang dkk (1997). Penelitian ini dilakukan selama 8 minggu terhadap 446 orang, dengan dosis 1,2 g/hari. Hasilnya kadar kolesterol total mengalami penurunan sebesar 22,7%. Uji klinik yang dilakukan Heber dkk (1999) melaporkan bahwa pemberian 2,4 g/hari beras merah hasil fermentasi terhadap 83 orang selama 12 minggu kadar kolesterol totalnya mengalami penurunan sebesar 16,8%.

METODA PENELITIAN

Metode

4.3.1. Uji farmakologis efek hipokolesterolemik kapsul Monasterol

Pengujian efek hipokolesterolemik kapsul Monasterol dilakukan dengan menggunakan tikus putih jantan yang sebelumnya dibuat hiperkolesterol dengan pemberian diet kaya lemak (pakan normal + otak sapi) dan penambahan propil tiourasil dalam minumannya.

Tikus tersebut diadaptasikan selama 1 - 3 minggu terhadap makanan dan lingkungannya. Pakan diberikan sebanyak 20 g/ekor/hari sesuai dengan perlakuan.

Pada awal percobaan semua hewan ditentukan kadar kolesterol normal (awal) kemudian dikelompokkan secara acak ke dalam 7 kelompok perlakuan, yaitu :

1. Kelompok yang diberikan hanya makanan standar dan minuman air matang (Kontrol negatif)
2. Kelompok yang diberikan diet kolesterol dan minuman yang mengandung propil tiourasil 0,01% selama 8 minggu (Kontrol Positif).
3. Kelompok yang diberikan diet kolesterol dan minuman yang mengandung propiltiourasil 0,01% selama 8 minggu, pemberian sediaan Monasterol dengan dosis 1 kapsul/hari diberikan setelah diet kolesterol berlangsung selama 1 minggu.
4. Kelompok yang diberikan diet kolesterol dan minuman yang mengandung propiltiourasil 0,01% selama 8 minggu, pemberian sediaan Monasterol dengan dosis 2 kapsul/hari diberikan setelah diet kolesterol berlangsung selama 1 minggu.
5. Kelompok yang diberikan diet kolesterol dan minuman yang mengandung propiltiourasil 0,01% selama 8 minggu, pemberian sediaan Monasterol dengan dosis 3 kapsul/hari diberikan setelah diet kolesterol berlangsung selama 1 minggu.

6. Kelompok yang diberikan diet kolesterol dan minuman yang mengandung propiltiourasil 0,01% selama 1 minggu dan selanjutnya diberikan sediaan Monasterol dengan dosis 2 kapsul/hari, dengan pemberian makanan dan minuman standar
7. Kelompok yang diberikan diet kolesterol dan minuman yang mengandung propiltiourasil 0,01% serta bahan standar (simvastatin 10 mg) selama 8 minggu (Kelompok standar).

Analisis :

Analisis untuk menentukan kadar HDL kolesterol dilakukan dengan metode CHOD-PAP, enzymatic photometric test, sementara kadar kolesterol total diukur dengan menggunakan test strip Accutrend cholesterol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh pemberian diet tinggi lemak dan minuman mengandung propil tiourasil terhadap HDL

Pada tahap awal dari penelitian dilakukan pemberian diet kaya lemak dengan menambahkan suspensi lemak dari otak sapi dengan konsentrasi 100 g/150 ml air sebanyak 3 ml/ekor/hari terhadap semua hewan uji disamping pemberian pakan standar, kecuali untuk kontrol negatif. Pemberian suspensi otak sapi ini dilakukan dengan cara pencekokan untuk memastikan semua hewan uji mendapatkan asupan lemak yang direncanakan. Karena secara alami tikus cenderung untuk hipertiroid maka tikus umumnya resisten terhadap perubahan profil lipid. Seperti diketahui bahwa hormon tiroid berperan dalam mengaktifkan hormon sensitif lipase yang bertanggung jawab terhadap proses katabolisme lipid dalam tubuh, sehingga pada hewan yang hipertiroid laju katabolisme lipid menjadi tinggi dan mencegah terjadinya hiperkolesterolemia. Berdasarkan hal ini maka selain penambahan lemak otak sapi pada percobaan ini juga diberikan propiltiourasil (PTU) melalui minuman dengan menambahkan PTU sebanyak 0,01% kedalam air minum dari hewan uji.

Tabel 2. Pengaruh pemberian diet kaya lemak dan PTU terhadap HDL dan kolesterol total

Minggu	Makanan dan minuman standar		Diet tinggi lemak dan PTU	
	Kolesterol total (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Kolesterol total (mg/dL)	HDL (mg/dL)
1	155,6	76,3	153	76
2	158,3	76,6	154	75,5
4	157,7	75	157,5	72,6
8	158,3	76,3	152,3	77,7

Dari hasil pengamatan terlihat bahwa diet kaya lemak yang dilakukan, yaitu melalui pemberian suspensi otak sapi dengan konsentrasi 100 g/150 ml air dengan dosis 3 ml/ekor/hari yang diiringi dengan pemberian PTU didalam air minum dengan konsentrasi 0,01%, tidak memberikan pengaruh yang nyata pada kadar kolesterol total maupun HDL dari hewan uji. Hal ini menunjukkan bahwa tikus merupakan hewan yang sangat sulit mengalami kondisi hiperlipidemia.

Pengaruh pemberian Monasterol terhadap kolesterol total

Dari tiga variasi dosis kapsul Monasterol yang diberikan terlihat bahwa Monasterol mampu membantu menurunkan kadar kolesterol total dari hewan uji. Peningkatan dosis dari 1 kapsul sampai 3 kapsul/ekor/hari tidak diikuti dengan peningkatan penurunan kadar kolesterol total yang terjadi (Tabel 3). Karena kondisi kadar kolesterol total pada saat awal masih berada pada kisaran normal, maka persentase penurunan yang terjadi terlihat sangat kecil. Penurunan kadar kolesterol total selama 8 minggu pengamatan adalah sebesar 5,43 %; 3 %; dan 2,93 % masing-masing untuk dosis pemberian 1, 2 dan 3 kapsul/ekor/hari. Namun demikian jelas terlihat bahwa ketiga dosis kapsul Monasterol yang diberikan memberikan dampak penurunan kadar kolesterol total lebih tinggi dibandingkan yang terjadi dengan pemberian simvastatin 10 mg, yang hanya memberikan penurunan kadar kolesterol total selama 8 minggu pengamatan sebesar 1,7 %.

Tabel 3. Pengaruh variasi dosis Monasterol terhadap kadar kolesterol total (mg/dL)

Minggu	1 kapsul /hari	2 kapsul /hari	3 kapsul /hari	Kontrol positif	Simvastatin 10 mg/hari
1	158,3	155	153,5	153	152,6
2	155,5	153	153	154	152
4	154	149,3	150	157,5	151
8	149,7	150,3	149	152,3	150

Pengaruh pemberian Monasterol terhadap HDL

Tabel 4. Pengaruh variasi dosis Monasterol terhadap HDL (mg/dL)

Minggu	1 kapsul /hari	2 kapsul /hari	3 kapsul /hari	Kontrol positif	Simvastatin 10 mg/hari
1	93,3	103	46,3	76	61
2	84,5	104,7	61	75,5	66,5
4	64,6	82,3	76,7	72,6	99,7
8	90,5	92	85	77,7	98,5

Tabel 4. menunjukkan bahwa pemberian kapsul Monasterol dengan dosis 3 kapsul/ekor/hari selama 8 minggu mampu meningkatkan kadar HDL darah dari hewan uji sebesar 83,58 % dan ini lebih besar dibandingkan dengan peningkatan kadar HDL yang terjadi dengan pemberian simvastatin 10 mg/ekor/hari, dimana peningkatan kadar HDL yang terjadi sebesar 38 %.

Hubungan pemberian kapsul Monasterol dengan peningkatan kadar HDL ini masih sulit untuk dijelaskan. Namun demikian, hasil penelitian ini sesuai dengan laporan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Rippe (1999) yang menunjukkan bahwa pemberian beras merah hasil fermentasi dengan dosis 2,4 g/hari terhadap 189 pasien hiperlipidemia memberikan penurunan LDL-kolesterol sebesar 21% dan meningkatkan HDL-kolesterol sebesar 14,6%. Penjelasan yang mungkin diberikan untuk hal ini adalah bahwa LDL-kolesterol yang ditangkap reseptor LDL dirubah menjadi HDL-kolesterol. Reseptor LDL adalah partikel protein yang dalam batas-batas tertentu berperan dalam mengendalikan jumlah LDL-kolesterol. Pengendalian dilakukan dengan jalan menangkap LDL dan mengubahnya menjadi komponen yang berbeda sifatnya (Tisnadjaja, 2006).

Karena kadar HDL awal yang sudah terlalu tinggi maka pada pemberian Monasterol dengan dosis 1 dan 2 kapsul/ekor/hari tidak terjadi perubahan kadar HDL yang nyata selama pengamatan.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kapsul Monasterol bisa digunakan sebagai alternatif pengobatan pada pasien dislipidemia dengan kadar kolesterol total yang melebihi normal serta kadar HDL kolesterol yang terlalu rendah. Selain mampu membantu menurunkan kadar kolesterol total, kapsul Monasterol mampu meningkatkan kadar HDL kolesterol secara signifikan yaitu sebesar 83,58%. Peningkatan kadar HDL-kolesterol yang diperoleh dengan pemberian kapsul Monasterol ini lebih tinggi dibandingkan yang diperoleh dengan pemberian simvastatin dengan dosis yang setara yaitu 10 mg dengan dosis tunggal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, A. Kroon, Wim N.J.C. van Asten and Anton F.H. Stanlenhoef, 1996, Effect of apheresis of Low-Density Lipoprotein on Peripheral Vascular disease in Hypercholesterolemic Patients with Coronary Artery Disease, *Annals of Internal Medicine* : 945-954.

- Endo, Akira & K. Hasumi, 1984, Dihydromonacolin L and monacolin X, new metabolites those inhibit cholesterol biosynthesis, *The Journal of Antibiotics*, Vol.38, No. 3.
- Heber, David, I. Yip, J.M. Ashley, D.A. Elashoff, R.M. Elashoff, and V.L.W. Go, 1999, Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement, *American Journal of Clinical Nutrition* (69) :231-236.
- Kasim, E., Y. Kurniawati dan N. Nurhidayat, 2006, Pemanfaatan Isolat Lokal *Monascus purpureus* untuk Menurunkan Kolesterol Darah pada Tikus Putih Galur Sprague Dawley, *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, Volume 7, Nomor 2, 123-126.
- Li, C., Y. Zhu, Y. Wang, J-S. Zhu, J. Chang and D. Kritchevsky, 1998, *Monascus purpureus*- fermented rice (red yeast rice) : A natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of Hypercholesterolemia, *Nutrition Research* Vol 18, No. 1 : 71-81.
- Soeharto, I., 2004, Serangan jantung dan stroke hubungannya dengan lemak dan kolesterol, edisi kedua, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Tisnadjaja, D., 2003, Pengaruh penambahan glukosa dan sodium asetat pada proses produksi bahan penurun kolesterol *Monascus powder*, *Nusa Kimia*, Vol. 3, No. 1.
- Tisnadjaja, D., 2006, Bebas kolesterol dan demam berdarah dengan angkak, *Panebar Swadaya*, Jakarta.
- Wang, J., Z. Lu, J. Chi, W. Wang, M. Su, W. Kou, P. Yu, L. Yu, L. Chen, J-s. Zhu and J. Chang, 1997, Multicenter clinical trial of the serum lipid-lowering effects of a *Monascus purpureus* (RedYeast) rice preparation from traditional Chinese Medicine, *Current Therapeutic Research* Vol. 58 No. 12: 964-978.

Pertanyaan (dari Prof. Dr. Usman Sujadi, BATAN, Serpong)

1. Kenapa digunakan tikus jantan dan bukan tikus yang betina. Apakah ada hubungan antara tikus jantan dan manusia pria

Jawab:

Digunakan tikus jantan karena diyakini secara alami tikus jantan akan memiliki pola metabolisme yang lebih terkontrol. Sementara pada tikus betina dikhawatirkan akan terganggu oleh siklus birahi. Pada penelitian ini tidak ada konsep untuk menghubungkan tikus jantan dengan pria.

Notes:

Prosiding dari JasaKIAI sudah diterima.