



PERBANDINGAN BERAS RAGI MERAH DAN SIMVASTATIN DALAM MENURUNKAN PROFIL LIPID : *EVIDENCE-BASED CASE* *REPORT*

Dian Sarah Mutiara,¹ Diana Sunardi²

¹Department of Nutrition, Faculty of Medicine Universitas Indonesia,
Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

*corresponding author, contact: diana_sunardi@yahoo.com

Abstrak

Latar belakang: Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit tidak menular dan *nutraceutical* seperti beras ragi merah (angkak) dapat menjadi alternatif untuk menurunkan profil lipid pada dislipidemia.

Tujuan penelitian: Studi ini bertujuan untuk menganalisis secara kritis mengenai perbandingan antara beras ragi merah dan simvastatin dalam menurunkan profil lipid.

Metode: Penelusuran dilakukan terhadap beberapa literatur yang berasal dari *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane*, dan *Science Direct*. Studi ini menilai relevansi dan kelayakan literatur tersebut. Penelusuran tersebut mendapatkan tiga literatur yang terpilih dan dilakukan penilaian kritis.

Hasil: Tidak ada perbedaan signifikan antara beras ragi merah dan simvastatin terhadap trigliserida (TG), *high-density lipoprotein* (HDL), terutama terhadap kolesterol total dan *low-density lipoprotein* (LDL). Beras ragi merah menunjukkan efek samping berupa kelelahan otot yang lebih rendah dibandingkan dengan statin. Namun, terdapat laporan hepatotoksisitas pada penggunaan beras ragi merah.

Kesimpulan: *Nutraceutical* seperti beras ragi merah dapat menjadi alternatif untuk menurunkan profil lipid terutama kadar kolesterol total dan HDL serta dapat digunakan untuk pasien yang mengalami mialgia karena penggunaan statin. Namun, keadaan hepatotoksisitas perlu diwaspadai.

Kata kunci: angkak, beras ragi merah, *monacolin K*, profil lipid, simvastatin.

Abstract

Background: Dyslipidemia is major risk factor of non-communicable disease and *nutraceutical* like red yeast rice (RYR) may be helpful as alternative for lowering lipid profile in dyslipidemia.

Research objectives: The aim of study is to critically analyze the comparison RYR and simvastatin in lowering lipid profile.

Methods: The search of literatures was conducted from *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane*, and *Science*. Relevancy and eligibility of the literatures was assessed. Three literatures were selected and critically appraised.

Results: There were no significant different between RYR and simvastatin group for triglyceride (TG), *high-density lipoprotein* (HDL), especially the total cholesterol and the *low-density lipoprotein* (LDL) level. Red yeast rice (RYR) show less fatigue side effect than statin. However, there are reports of hepatotoxicity with the use of red yeast rice.

Conclusions: *Nutraceutical* like RYR can be an alternative to lowering lipid profile especially TC level and LDL-C level and can be used for patients who experience statin-associated myalgia. However, we should monitor hepatotoxicity.

Keywords: lipid profile, *monacolin K*, red yeast rice, simvastatin.

Pendahuluan

Prevalensi dislipidemia (kadar kolesterol total darah >190 mg/dL) di Asia

Tenggara pada tahun 2008 menurut *World Health Organization* (WHO) sebesar 30.3%. Berdasarkan statistik WHO tersebut,

prevalensi dislipidemia (kadar kolesterol total ≥ 160 mg/dL) pada dewasa usia ≥ 25 tahun di Indonesia sekitar 36% (33.1% pada laki-laki dan 38.2% pada perempuan). Dislipidemia merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis dan berkaitan dengan penyakit kardiovaskular.¹ Kontrol dislipidemia merupakan upaya penting untuk mencegah penyakit tidak menular.

Statin, *hydroxymethyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors*, merupakan obat yang sering digunakan. Statin menghambat HMG-CoA untuk mencegah biosintesis kolesterol. Statin cukup efektif untuk menurunkan kadar LDL, TG, dan dapat meningkatkan kadar HDL. Statin memiliki efek samping berupa gangguan muskuloskeletal seperti mialgia (0.1-10%), peningkatan transaminase hepatik (1-3%), dan meningkatkan risiko diabetes mellitus.² Beras ragi merah merupakan obat tradisional yang berasal dari fermentasi ragi *Monascus purpureus JMBA* pada beras yang memproduksi *monacolin*, yang merupakan inhibitor HMG-CoA. *Monacolin K* memiliki kemiripan struktur kimia terhadap statin (lovastatin).³ Tujuan *evidence-based case report* (EBCR) ini adalah melakukan analisis secara kritis untuk membandingkan beras ragi merah dan simvastatin dalam menurunkan profil lipid.

Kasus Pasien

Seorang laki-laki berusia 39 tahun datang ke klinik nutrisi untuk kontrol rutin. Ia didiagnosis dislipidemia sejak 5 tahun terakhir. Profil lipid pasien satu tahun yang lalu sebagai berikut: kolesterol total 300 mg/dL, TG 170 mg/dL, LDL 200 mg/dL, dan HDL 68 mg/dL. Ia telah melakukan modifikasi diet dengan mengonsumsi sayur dan buah serta mengurangi makanan yang digoreng dan minuman manis. Ia juga telah mengonsumsi simvastatin 10 mg/hari sejak 1 tahun terakhir untuk membantu menurunkan profil lipid. Profil lipid pasien saat pemeriksaan saat ini adalah sebagai berikut: kolesterol total 274 mg/dL, TG 167 mg/dL, LDL 170 mg/dL, dan HDL 71 mg/dL. Ia tidak ingin melanjutkan pengobatan karena merasa nyeri otot terutama pada daerah tungkai bawah dengan tingkat nyeri *visual analog scale* 3. Ia mendapatkan informasi bahwa beras ragi merah (angkak) memiliki efek menurunkan profil lipid. Ia bertanya kepada dokter mengenai informasi tersebut dan ingin mengganti simvastatin dengan beras ragi merah untuk menurunkan profil lipid. Pertanyaan pada kasus ini adalah apakah beras ragi merah dapat menjadi alternatif untuk menurunkan profil lipid dibandingkan dengan statin? Tujuan EBCR ini adalah melakukan analisis secara kritis untuk membandingkan beras ragi merah dengan

statin dalam menurunkan profil lipid pada pasien dengan mialgia.

Material dan Metode

Penelusuran literatur dilakukan pada 28 Maret 2020 melalui empat *database* yaitu *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane*, dan *Science Direct* menggunakan kata kunci ‘*red yeast rice*’ ATAU ‘*monacolin K*’ DAN ‘*statin*’ DAN ‘*lipid profile*’. Setelah mendapatkan beberapa literatur dari *database* tersebut, kami melakukan skrining melalui judul dan abstrak, melakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi serta menyaring duplikasi dan ketersediaan teks lengkap dari literatur tersebut. Alur pencarian literatur dapat dilihat pada gambar 1. Penilaian kritis studi ini menggunakan panduan *randomized controlled trial* (RCT) yang dipublikasi oleh *University of Oxford Centre for Evidence-Base Medicine*.

Hasil Penelitian

Studi ini mendapatkan 12 literatur dari *Pub Med*, 19 literatur dari *Scopus*, 50 literatur dari *Cochrane*, dan 48 literatur dari *Science Direct*. Studi ini melakukan seleksi literatur dan mendapatkan empat literatur, namun hanya tiga literatur yang memiliki teks lengkap. Tiga literatur yang digunakan berupa dua literatur *systematic review and meta-analysis* dan satu literatur RCT. Tiga literatur tersebut memiliki tujuan yang serupa

dengan pertanyaan klinis studi ini yaitu mengetahui perbandingan beras ragi merah dan statin untuk menurunkan profil lipid pada dislipidemia. Kami menilai *validity*, *importance*, dan *applicability*. Penilaian kritis terhadap dua literatur *systematic review and meta-analysis* dapat dilihat pada tabel 1 dan penilaian kritis terhadap satu literatur RCT dapat dilihat pada tabel 2. Kami menilai bahwa ketiga literatur tersebut memiliki kualitas yang baik dan menampilkan nilai statistik sehingga dapat menjawab pertanyaan klinis pada studi ini.

Diskusi

Studi ini menyimpulkan bahwa tingkat bukti pada studi kami menurut *Oxford CEBM* termasuk tingkat 1a. Studi ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara beras ragi merah dan statin terhadap kadar TG, HDL, terutama kolesterol total dan LDL serta tidak menunjukkan efek samping yang serius.^{4,6} Berdasarkan literatur RCT yang digunakan pada studi ini menunjukkan bahwa efek samping kelelahan karena penggunaan beras ragi merah lebih rendah dibandingkan dengan simvastatin.⁶

Statin atau HMG-CoA *reductase inhibitors* merupakan kelompok agen penurun kolesterol dalam tatalaksana dislipidemia. Statin bekerja menghambat HMG-CoA *reductase* sehingga menghambat biosintesis kolesterol. HMG-CoA *reductase*

mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi *L-mevalonate* dan *coenzym A*. Aktivitas tersebut akan mencegah produksi kolesterol endogen. Statin menginduksi penurunan lipoprotein dengan menghambat sintesis apolipoprotein B100 hepatic dan menurunkan sintesis serta sekresi dari lipoprotein yang kaya akan TG. Statin berperan untuk menurunkan kolesterol total, LDL, dan TG, serta meningkatkan HDL. Absorpsi statin di saluran cerna cukup baik dan akan masuk ke sirkulasi sistemik serta berikatan dengan albumin untuk proses distribusi. Sebagian besar metabolisme statin melalui *cytochrome P450 (CYP450)*.⁷

Salah satu toksisitas statin yang sering dialami pasien adalah *statin-associated muscle symptoms (SAMSs)*. Selain itu, efek samping yang dapat muncul antara lain hepatotoksitas dan toksisitas terhadap renal. Definisi intoleransi statin menurut *National Lipid Association* adalah efek samping yang memengaruhi kualitas hidup pasien sehingga perlu menurunkan atau menghentikan penggunaan obat tersebut. Sedangkan definisi intoleransi statin menurut *International Lipid Panel* adalah ketidakmampuan toleransi terhadap dosis statin yang diperlukan untuk menurunkan risiko kardiovaskular dan muncul beberapa efek samping statin seperti gejala otot, sakit kepala, gangguan tidur, dispepsia, mual,

kemerahan, alopecia, disfungsi erektil, ginekomastia, dan artritis.⁸

Statin-associated muscle symptoms (SAMSs) merupakan efek samping yang paling banyak dijumpai hingga mencapai 72% pasien dengan penggunaan statin. Gejala klinis yang dapat dijumpai berupa mialgia, miopati, miositis, dan dapat disertai dengan peningkatan kreatinin kinase, hingga rabdomiolisis. Gejala SAMSs terutama terjadi pada ekstremitas bawah proksimal dan bersifat bilateral. Gejala tersebut biasanya terjadi setelah inisiasi terapi statin selama 1 bulan ataupun saat peningkatan dosis statin.⁸

Statin-associated muscle symptoms (SAMSs) terjadi karena efek yang dimediasi oleh jalur HMG-CoA reduktase, efek selular dan subselular, faktor genetik, dan efek terhadap otot skeletal. Hal tersebut mengakibatkan perubahan stabilitas membran sel otot, fluiditas, serta sinyal dan aktivitas protein; memengaruhi fungsi mitokondria; menurunkan kandungan kolesterol membran. Perubahan ambilan dan metabolisme statin dapat mengakibatkan peningkatan paparan otot skeletal terhadap statin sehingga mengakibatkan perubahan fungsi mitokondria, sinyal kalsium, dan jalur siklus sel. Selain itu, statin juga dapat menimbulkan hepatotoksik yang ditandai dengan peningkatan aminotransferase. Apabila disertai dengan peningkatan bilirubin

maka pemberian statin perlu dihentikan dan dilakukan pemantauan terhadap fungsi hati. Mekanisme statin mengakibatkan kerusakan hepatosesuler masih belum diketahui dengan pasti, meskipun pada penelitian hewan menunjukkan bahwa penurunan *mevalonate* berkaitan dengan peningkatan enzim hati. Selain itu, peningkatan kadar enzim hati dapat disebabkan karena perubahan komposisi lipid membran hepatosit yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas dan terjadi kebocoran enzim hati. Hepatotoksisitas oleh statin juga dapat disebabkan karena dosis statin yang tinggi sehingga meningkatkan metabolisme hati dan menimbulkan kerusakan hati karena konsumsi obat.⁸

Beras ragi merah mulai digunakan untuk menurunkan kadar lipid. *Nutraceutical* beras ragi merah berasal dari fermentasi ragi (*Monascus purpureus*, *M.pilosus*, *M.floridanus*, *M.ruber*) yang terdapat di dalam beras (*Oryza sativa*). Warna merah yang didapatkan berasal dari pigmen yang diproduksi oleh fermentasi sekunder. Beras ragi merah mengandung gula (25%-73%), protein (14%-31%), air (2%-7%), asam lemak (1%-5%), sterol, isoflavone, pigmen seperti *rubropunctamine* dan *monascorubramine*, dan *polyketides*. Fermentasi ragi dan beras menghasilkan substansi kompleks yang disebut *monacolins* yang memiliki manfaat menurunkan lipid.

Salah satu subtype yang ditemukan pada beras ragi merah adalah *monacolin K* yang secara struktur serupa dengan lovastatin. Mekanisme aksi utama substansi tersebut adalah menghambat HMG-CoA *reductase* yang berperan untuk kontrol sintesis kolesterol. *Monacolin K* dan lovastatin memiliki struktur yang serupa, namun farmakokinetik dan bioavailabilitasnya berbeda. Lovastatin merupakan *pro-drug*, dalam bentuk *gamma-lactone* inaktif, yang akan dihidrolisis menjadi bentuk β -*hydroxy-acid* yang aktif dan memiliki bioavailabilitas yang lebih baik. Sedangkan beras ragi merah, memiliki rasio *monacolin K lactone* terhadap asam dengan nilai rasio yang bervariasi mulai dari 5% hingga 100% yang dapat memengaruhi bioavailabilitas. Lovastatin diberikan dalam bentuk aktif dengan bioavailabilitas pada manusia sebesar 31%, sedangkan *monacolin K* memiliki farmakokinetik yang berbeda. *Monacolin K* dihidrolasi di usus halus dan hati melalui CYP450.^{9,10}

Penelitian meta-analisis 53 penelitian RCT dengan 8535 partisipan (4437 pada kelompok beras ragi merah dan 4303 pada kelompok kontrol), penggunaan *monacolin K* tidak berkaitan dengan meningkatnya efek samping muskular (OR0.94, 95% CI, 0.53-1.65). Selain itu, penelitian tersebut menunjukkan penurunan risiko efek samping

non-muskular (OR 0.59, 95% CI, 0.50-0.69) dan efek samping serius (OR 0.54, 95% CI, 0.46-0.64) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Oleh sebab itu, beras ragi merah cukup dapat ditoleransi dan aman digunakan untuk menurunkan kadar lipid meskipun pasien memiliki riwayat intoleransi terhadap terapi statin, terutama jika pasien mendapatkan pemantauan dan kandungan *monacolin K* yang rendah (3 mg/hari).¹⁰

Penelitian *systematic review* Ong Y, dkk⁵ yang menilai efikasi dan keamanan beras ragi merah dibandingkan dengan simvastatin dalam tatalaksana dislipidemia menunjukkan bahwa beras ragi merah dan simvastatin memiliki efek serupa dalam menurunkan kolesterol total, LDL, dan TG serta meningkatkan HDL.⁵ Penelitian *systematic review* Gerrards M, dkk⁴ melakukan penilaian terhadap keamanan dan efektivitas beras ragi merah dan kadar LDL. Penelitian tersebut meliputi 20 penelitian dengan dosis beras ragi merah bervariasi antara 1200 mg hingga 4800 mg/hari dan mengandung 4.8 mg hingga 24 mg *monacolin K*. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa RYR dapat menurunkan kadar LDL sekitar 1.02 mmol/L (39.4 mg/dL) setelah 2 hingga 24 bulan penggunaan dibandingkan plasebo. Namun, penelitian tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan efek terhadap penurunan LDL dibandingkan dengan statin

intensitas sedang (0.03 mmol/L) seperti paravastatin 40 mg dan lovastatin 20 mg. Selain itu, pada penelitian tersebut juga menunjukkan terdapat sedikit peningkatan kadar HDL (0.07 mmol/L) dan penurunan TG 0.26 mmol/L dibandingkan dengan plasebo.¹⁰ Kelompok beras ragi merah dengan *monacolin K* 10 mg/hari dibandingkan dengan terapi statin regular (paravastatin, simvastatin, lovastatin) tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok beras ragi merah dan statin.⁴ Penelitian Xue Y, dkk⁶ menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan persentase penurunan kadar TG dan LDL antara kelompok beras ragi merah dan kelompok simvastatin. Mekanisme penyebab terjadinya kelelahan karena statin masih belum diketahui dengan jelas tetapi dapat dikategorikan sebagai manifestasi miopati karena disfungsi mitokondria.⁶

Beras ragi merah merupakan bumbu makanan tradisional dari jamur *Monascus purpureus JMBA* yang mengandung *Monacolin K* yang memiliki struktur kimia menyerupai lovastatin. Lovastatin memiliki kemiripan struktur dengan simvastatin sehingga diharapkan beras ragi merah memiliki efek yang mirip dengan simvastatin.^{5,6} Beras ragi merah dengan dosis 1.2 gram/hari mengandung 10 mg lovastatin.⁶ *Monacolin* dengan dosis 5-7 mg memiliki

efektivitas setara dengan 20-40 mg lovastatin. Konsentrasi *Monacolin K* yang direkomendasikan oleh *United State of America* (USA) adalah 0.09 – 10.94 mg/hari.¹¹ Beras ragi merah merupakan pengobatan herbal Cina yang disetujui oleh *China Food and Drug Administration* untuk mengatasi dislipidemia.⁶

Monacolin K sebagian besar dimetabolisme di CYP450 sehingga inhibisi ataupun induksi CYP450 dapat mengubah konsentrasi *monacolin K* plasma. Penggunaan beras ragi merah dengan beberapa makanan atau obat yang menghambat CYP450 seperti *grapefruit juice* dan obat (*cyclosporine*, verapamil, antinfungi golongan azole, macrolide, nefazodone, *HIV protease inhibitors*) dapat meningkatkan risiko miotoksisitas hingga rabdomiolisis terutama jika dosis *monacolin K* diberikan sebesar 10 mg/hari atau lebih.^{9,10} Penggunaan *monacolin* jangka panjang dapat mengakibatkan efek samping ringan hingga sedang dan umumnya cukup aman serta dapat ditoleransi.¹⁰ Namun, suplemen RYR belum diregulasi oleh *U.S. Food and Drug Administration* dan sediaan dosis *monacolin K* sangat beragam.⁹

Selama proses fermentasi oleh *M.purpureus* dapat menghasilkan mikotoksin yang berbahaya yaitu *citrinin*. Ingesti *citrinin* yang berlangsung kronis dapat

mengakibatkan nefrotoksik, mengakibatkan hiperplasia epitelium tubular, adenoma, dan kanker (dosis 50 mg/kgBB berkaitan dengan kanker pada 100% hewan percobaan). Oleh sebab itu, *the European Food Safety Agency* (EFSA) membatasi penggunaan dosis tinggi *citrinin* hingga 0.2 µg/kgBB/hari untuk menjaga keamanan dan menghindari efek nefrotoksik. Suplemen beras ragi merah yang terdapat di pasaran memiliki kandungan *citrinin* melebihi 114 µg per kapsul yang melebihi batas keamanan. Sehingga, sangat direkomendasikan untuk mempertimbangkan penggunaan produk beras ragi merah yang memiliki sertifikat bebas *citrinin*.^{9,10}

Penelitian Xue Y, dkk⁶ melaporkan bahwa tidak ada peningkatan yang signifikan terhadap *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), serum kreatinin, dan kadar *creatinine phosphate kinase* level di antara kedua kelompok. Penelitian Ong Y, dkk⁵ menunjukkan bahwa tidak ada efek samping serius. Beberapa efek samping yang dapat dijumpai pada penggunaan beras ragi merah dan statin adalah rasa tidak nyaman pada lambung, mual, muntah, distensi abdomen, peningkatan AST, peningkatan ALT, dan anoreksia.⁵ Penelitian Loubser L, dkk¹¹ melaporkan tentang perempuan berusia 64 tahun mengalami hepatitis akut setelah menggunakan suplemen beras ragi merah



1200 mg/hari selama 6 minggu untuk menurunkan kadar kolesterol. Kasus tersebut menunjukkan bahwa suplementasi beras ragi merah berpotensi mengakibatkan efek samping berat seperti kerusakan hati akut. Beberapa kasus hepatotoksisitas beras ragi merah yang telah didokumentasikan. *The Italian Surveillance System of Natural Health Products* mendapatkan 10 laporan kerusakan hati yang berkaitan dengan beras ragi merah pada bulan April 2002 hingga September 2015 dan mengalami perbaikan setelah beberapa bulan menghentikan penggunaan beras ragi merah. Beras ragi merah mengandung *monacolin K* yang secara biokimia setara dengan lovastatin.¹¹

The U.S. Food and Drug Administration melarang penggunaan produk beras ragi merah karena kurangnya bukti efikasi, keamanan, dan kurangnya standarisasi sediaan. Selain itu, EFSA menunjukkan opini yang mengatakan bahwa terdapat hubungan antara pemberian beras ragi merah dan kontrol kadar LDL memberikan manfaat dengan dosis beras ragi merah yang mengandung *monacolin K* 3-10 mg. Sebagai kesimpulan, pemberian beras ragi merah yang bersertifikasi bebas *citrinin* mengandung dosis *monacolin K* yang rendah (3-10 mg/tablet) dapat dipertimbangkan memberikan efek dan relatif cukup aman untuk menurunkan lipid pada subjek sehat

dengan hiperkolesterolemia ringan. Bukti penggunaan beras ragi merah masih terbatas.⁹

Kesimpulan dan Rekomendasi

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit tidak menular. Statin merupakan obat yang sering diberikan untuk menurunkan profil lipid. *Neutraceutical* seperti beras ragi merah dapat digunakan sebagai alternatif menurunkan profil lipid terutama kada kolesterol total dan LDL serta menjadi solusi untuk pasien yang mengalami mialgia karena statin. Namun, penggunaan suplemen beras ragi merah sebaiknya menggunakan sediaan yang memiliki sertifikat bebas *citrinin* dengan kandungan dosis *monacolin K* yang rendah (3-10 mg/tablet). Selain itu, penelitian *randomized double-blind control trial* dengan jumlah partisipan yang besar dan intervensi jangka panjang dibutuhkan untuk menilai efek jangka panjang pada penggunaan beras ragi merah terhadap efek samping dan penurunan profil lipid. Penggunaan beras ragi merah juga perlu memperhatikan risiko hepatotoksisitas dan mengenali gejala penyakit tersebut.

Konflik Kepentingan

Para penulis mendeklarasikan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan apapun terkait studi pada naskah ini.



Kontribusi Penulis

Penulis 1 – mengumpulkan data, analisis data, dan publikasi *manuscript*

Penulis 2 – analisis data dan publikasi *manuscript* ini

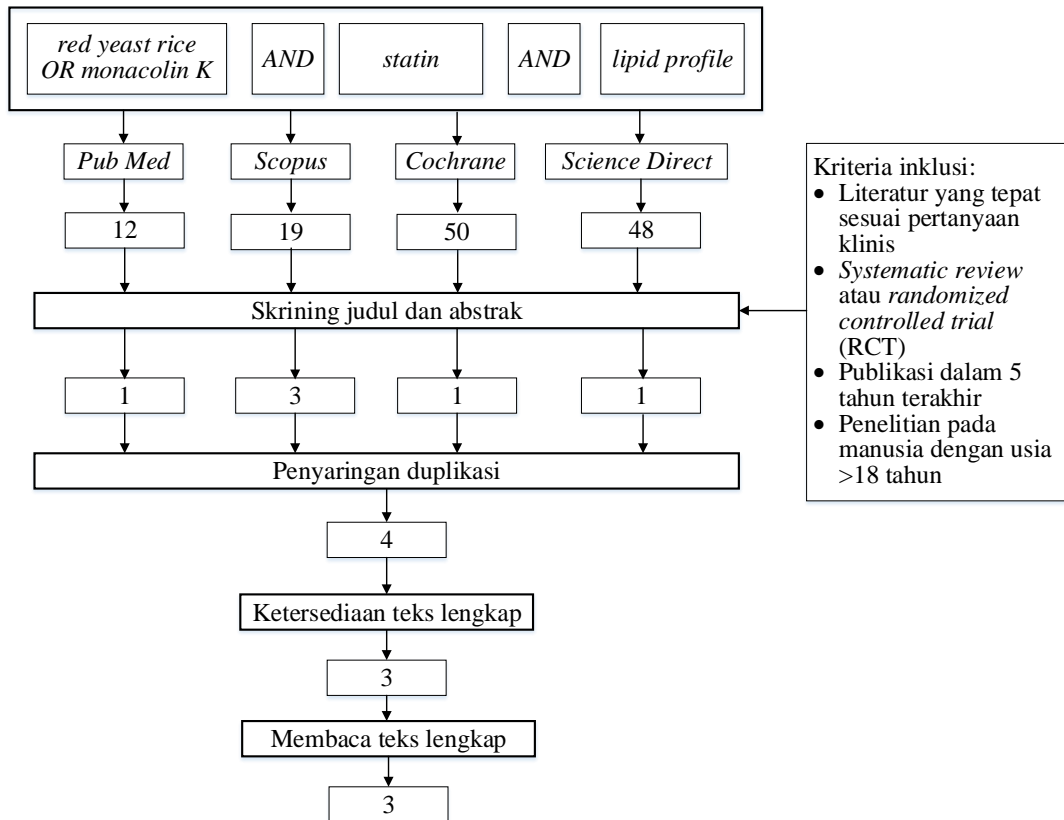
Daftar Singkatan

ALT	: alanine aminotransferase
AST	: aspartate aminotransferase
CYP450	: cytochrome P450
EBCR	: evidence-based case report
EFSA	: the European Food Safety Agency
HDL	: high-density lipoprotein
HMG-CoA coenzyme A	: hydroxymethyl glutaryl coenzyme A
LDL	: low-density lipoprotein
RCT	: randomized controlled trial
RYR	: red yeast rice
SAMSs	: statin-associated muscle symptoms
TG	: trigliserida
WHO	: World Health Organization

Daftar Referensi

1. Lin C-F, Chang Y-H, Chien S-C, Lin Y-H, Yeh H-Y. Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. *Int J Gerontol.* 2018;12:2-6.
2. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11(8):215-25.
3. Verhoeven V, Hartmann ML, Remmen R, Wens J, Apers S, Royen PV. Red yeast rice lowers cholesterol in physicians - a double blind, placebo controlled randomized trial. *BMC*

- Complement Altern Med. 2013;13(178):1-7.
4. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CHW, Gerdes VEA. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;240:415-23.
5. Ong YC, Aziz Z. Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41:170-9.
6. Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, dkk. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(127):1-7.
7. McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, McDermott CM, Perkins AV, dkk. Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Statins in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci* 2014;15:20607-37.
8. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Am Heart J* 2019:328-50.
9. Cicero AFG, Fogacci F, Zamboni A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *JACC.* 2021;77 (5):620-8.
10. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(3):192-9.
11. Loubser L, Weider KI, Drake SM. Acute liver injury induced by red yeast rice supplement. *BMJ Case Rep* 2019;12:1-4.



Gambar 1. Alur pencarian literatur

Tabel 1. Penilaian kritis systematic review and meta-analysis

Parameter	Ong Y, dkk ³	Geirards M, dkk ⁴
Validity		
Pertanyaan	Iya	Tidak
Apakah meta-analisis tersebut fokus terhadap pertanyaan?	Iya	Iya
Apakah kriteria yang digunakan untuk seleksi artikel sudah tepat?	Iya	Tidak
Apakah ada kemungkinan bahwa studi yang relevan terlewatkan?	Tidak	Tidak
Apakah melakukan penilaian validitas terhadap penelitian?	Iya	Iya
Apakah penilaian dapat dilakukan ulang?	Iya	Iya
Apakah hasil memberikan kemiripan dari satu penelitian ke penelitian lain?	Iya	Iya
Importancy		
Apa hasil dari meta-analisis tersebut?	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak terdapat perbedaan bermakna antara beras ragi merah dengan simvastatin terhadap kolesterol total dengan <i>mean difference</i> = -0.05 (95% CI: -0.17 , 0.08) mmol/L; p = 0.44 • Tidak terdapat perbedaan signifikan antara beras ragi merah dan simvastatin terhadap perbaikan kadar LDL, <i>mean difference</i> = -0.16 (95% CI: -0.35 , 0.03) mmol/L; p = 0.10 • Tidak ada perbedaan signifikan antara beras ragi merah dan simvastatin terhadap kadar HDL, <i>mean difference</i> = 0.05 (95% CI: -0.05 ; 0.14) mmol/L; p = 0.33 • Tidak ada perbedaan signifikan antara RYR dan simvastatin terhadap trigliserida, <i>mean difference</i> = -0.03 (95% CI: -0.15 , 0.08) mmol/L, p=0.57 • Tidak ada efek samping serius pada kedua kelompok tersebut. 	<ul style="list-style-type: none"> • Beras ragi merah dibandingkan dengan terapi regular statin (paravastatin 40 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg) dengan hasil sebagai berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada perbedaan bermakna antara beras ragi merah dan terapi statin regular terhadap kolesterol total (<i>mean difference</i> = -0.05 (95% CI: -0.28 , 0.18) mmol/L • Tidak ada perbedaan signifikan antara beras ragi merah dan terapi statin regular terhadap LDL (<i>mean difference</i> = 0.03 (95% CI: -0.36 , 0.41) mmol/L • Penelitian tersebut tidak menilai efek signifikan beras ragi merah terhadap risiko abnormalitas hati ataupun kerusakan ginjal • Perbedaan risiko mialgia antara kelompok beras ragi merah dan kelompok kontrol (terapi statin) sebesar 0.00 (95% CI -0.01 , 0.01)
Seberapa presisi penelitian tersebut?	Presisi, 95% CI interval untuk kolesterol total, LDL, HDL, dan TG memiliki interval yang sempit	Presisi, 95% CI interval untuk kolesterol total dan LDL memiliki interval yang sempit
Applicability		
Apakah hasil penelitian dapat diaplikasikan pada subjek saya?	Iya	Iya
Apakah luaran klinis yang penting dipertimbangkan? Apakah manfaat sebanding dengan kerugian dan biaya?	Iya	Iya



Table 2. Penilaian kritis penelitian RCT

Parameter	Pertanyaan	Xue Y, dkk. ⁶
<i>Validity</i>	Apakah pemilihan pasien untuk mendapatkan terapi dilakukan secara acak? Apakah randomisasi dilakukan secara tertutup?	Iya Tidak
	Apakah antara kelompok tersebut setara saat awal penelitian?	Iya
	Selain perlakuan alokasi, apakah kelompok mendapat perlakuan yang sama?	Iya
	Apakah semua pasien dalam penelitian diperhitungkan? Dan apakah subjek penelitian dilakukan analisis?	Iya Iya
	Apakah penilaian objektif atau subjek dan dokter tetap “tersamar” akan pengobatan yang diterima oleh subjek?	Tidak
	<i>Importance</i>	How large was the treatment effect? Percentage drop in TC level between two group
Percentage drop in LDL-C level between two group		2.5% (p=0.64)
How precise was the estimate of the treatment effect?		Tidak dijelaskan
<i>Applicability</i>	Is my patient so different to those in the study that the results cannot apply?	Tidak
	Is the treatment feasible in my setting?	Iya
	Will the potential benefit of treatment outweigh the potential harms of treatment for my patient?	Iya