



TINJAUAN LOVASTATIN DAN APLIKASINYA

A Review: Lovastatin and Its Application

Dudi Hardianto

Balai Pengkajian Bioteknologi BPPT, Gedung 630 Kawasan PUSPIPTEK, Setu,
Tangerang Selatan, Banten 15314
E-mail: dudi.hardianto@bppt.go.id

ABSTRACT

*Lovastatin is a drug belonging to statins group that is used to decrease the cholesterol levels in blood. The action mechanism of lovastatin is inhibition of the activity of HMG-CoA reductase enzyme, hence reducing cholesterol production in the liver. Some filamentous fungi produce lovastatin, and *Aspergillus terreus* is known as the highest lovastatin-producing filamentous fungi, therefore it is generally used for production of lovastatin. Commercial production of lovastatin is based on submerged fermentation. But nowadays solid-state fermentation is becoming an alternative for production of lovastatin. Lovastatin is mainly used for antihypercholesterolemia. Other potential uses of lovastatin include therapy of Alzheimer's disease, cancer, osteoporosis, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis.*

Keywords: *Statin, lovastatin, *Aspergillus terreus*, fermentation, antihypercholesterolemia*

ABSTRAK

Lovastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Mekanisme kerja lovastatin adalah menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga produksi kolesterol di dalam hati berkurang. Beberapa kapang berfilamen memproduksi lovastatin dan *Aspergillus terreus* merupakan kapang penghasil lovastatin tertinggi sehingga digunakan dalam produksi lovastatin. Produksi lovastatin secara komersial menggunakan fermentasi cair tetapi sekarang ini fermentasi padat menjadi alternatif lain untuk memproduksi lovastatin. Lovastatin digunakan terutama untuk antihiperkolesterolemia. Lovastatin juga potensial digunakan untuk pengobatan penyakit alzheimer, kanker, osteoporosis, parkinson, *multiple sclerosis*, dan *rheumatoid arthritis*.

Kata kunci: *Statin, lovastatin, *Aspergillus terreus*, fermentasi, antihypercholesterolemia*

PENDAHULUAN

Berdasarkan laporan WHO tahun 2005, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian, yaitu sekitar 17.500.000 orang atau 30% dari penyakit penyebab kematian di dunia (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010). Salah satu penyebab utama penyakit kardiovaskular adalah tingginya konsentrasi kolesterol dalam darah. Penyakit kelebihan kolesterol dalam darah (hiperkolesterolemia) mengakibatkan penyempitan pembuluh darah (arterosklerosis). Arterosklerosis berhubungan dengan penyakit jantung koroner dan penyakit pembuluh darah perifer. Penyebab utama hiperkolesterolemia adalah faktor genetik atau bawaan dan gaya hidup (pola makanan berlebihan; kurang aktivitas fisik; akibat kelainan metabolisme pada diabetes melitus dan hipotiroidisme).

Lovastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Lovastatin menghambat HMG-CoA reduktase, enzim yang berperan dalam biosintesis kolesterol (Gambar 1) (Atalla et al. 2008; Shindia 2001; Seenivasan et al. 2008; Szakacs et al. 1998). Statin menurunkan kadar kolesterol, terutama LDL (*low density lipoprotein*) atau kolesterol jahat dan meningkatkan HDL (*high density lipoprotein*) atau kolesterol baik sehingga mencegah terjadinya penyempitan pembuluh darah arteri. Statin mencegah terjadinya aterosklerosis penyebab terjadinya kerusakan jaringan dan penyumbatan pembuluh darah, dan juga mencegah penyakit kardiovaskular karena berdasarkan data klinis menunjukkan bahwa statin mengurangi resiko kematian akibat penyakit jantung koroner.

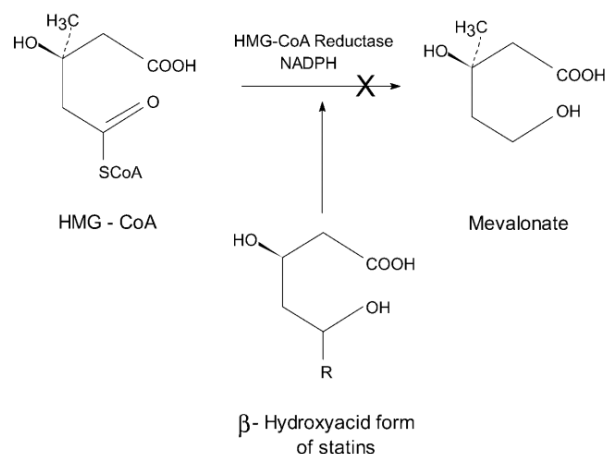
Golongan statin merupakan obat yang banyak digunakan untuk mengatasi hiperkolesterolemia. Pada tahun 2005, penjualan golongan statin mencapai 15,1 milyar dolar di Amerika Serikat (Emerton 2006). Dan tahun 2006, dua jenis obat golongan statin memimpin penjualan obat di Amerika Serikat berdasarkan majalah Fobes, yaitu \$ 8,4 milyar dan \$ 4,4 milyar (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Lovastatin dan simvastatin merupakan *prodrug* laktone yang dihidrolisis dalam saluran cerna menjadi turunan β -hidroksil

yang aktif, sedangkan atorvastatin dan fluvastatin merupakan senyawa aktif. Fluvastatin (Lescol XL) dan lovastatin (Altacor) tersedia dalam bentuk lepas lambat dan bentuk biasa. Lovastatin dan pravastatin diperoleh dari hasil biosintesis oleh mikroorganisme; sedangkan simvastatin merupakan hasil semisintesis dengan bahan dasar lovastatin; dan atorvastatin, fluvastatin, serta rosuvastatin merupakan hasil sintesis. Bentuk aktif statin merupakan analog dari HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) dalam sintesis kolesterol. Analog ini menghambat aktivitas enzim HMG-CoA reduktase sehingga produksi kolesterol dalam hati akan berkurang. Afinitas inhibitor statin lebih tinggi beberapa kali dibandingkan dengan substrat. Konstanta Michaelis (K_m) untuk substrat reaksi HMG-CoA 4×10^{-6} M sedangkan K_i lovastatin (konstanta inhibisi) sebesar $6,4 \times 10^{-10}$ M. Analisis kinetik menunjukkan bahwa gugus metil pada lovastatin menyebabkan aktivitas inhibisi enzim HMG-CoA reduktase meningkat 2 sampai 3 kali lipat dibandingkan dengan mevastatin (yang tidak mempunyai gugus metil pada posisi 6α) (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010; Manzoni dan Rollini 2002; Seenivasan et al. 2008).

MEKANISME KERJA LOVASTATIN

Struktur kristal HMG-CoA reduktase pada situs katalitik membentuk kompleks dengan substrat dan produk (HMG-CoA, HMG, CoA, NADPH) sehingga memberikan gambaran rinci mengenai situs aktif enzim. Situs aktif HMG-CoA reduktase membentuk



Gambar 1. Mekanisme kerja obat golongan statin dalam menghambat biosintesis kolesterol

(Manzoni dan Rollini 2002)

kompleks dengan enam statin yang berbeda mevastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, dan rosuvastatin (Gambar 2). Bentuk kompleks antara situs aktif HMG-CoA reduktase dengan golongan statin ini menghalangi terbentuknya kompleks antara substrat dengan enzim. Ikatan yang terjadi antara obat golongan statin dan enzim HMG-CoA reduktase adalah ikatan van der Waals yang bersifat ikatan kuat) (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010; Manzoni dan Rollini 2002; Seenivasan et al. 2008).

PRODUKSI LOVASTATIN

Teknologi fermentasi merupakan cara yang paling tepat digunakan untuk memproduksi lovastatin. Metode fermentasi lovastatin dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu: fermentasi cair atau fermentasi secara *submerge culture* dan fermentasi padat. Dalam skala industri, teknologi fermentasi secara fermentasi cair masih digunakan sampai saat ini. Teknologi ini lebih mudah penangannya dibandingkan dengan fermentasi padat sehingga fermentasi cair lebih banyak dipilih untuk produksi lovastatin. Kondisi fermentasi dilakukan pada suhu 28°C dan pH antara 5,8 sampai 6,3; kondisi oksigen terlarut lebih dari 40% selama 10 hari (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010; Lopez et al. 2005).

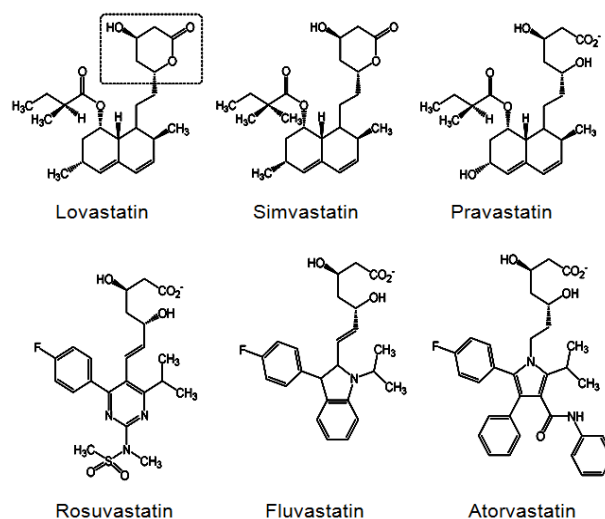
Produksi lovastatin dipengaruhi oleh homogenitas kultur *A. terreus*, pengaruh sumber karbon, pengaruh sumber nitrogen, pengaruh vitamin, pH, aerasi, dan rancangan agitator. Studi yang dilakukan Lopez et al. (2003) menunjukkan bahwa produksi lovastatin dipengaruhi oleh sumber karbon (laktosa, gliserol, dan fruktosa) dan sumber nitrogen (*yeast extract*, *corn steep liquor*, dan *soybean meal*), serta rasio antara sumber karbon dan sumber nitrogen. Penggunaan laktosa yang dikombinasi dengan *soybean meal* atau *yeast extract* memberikan hasil produksi lovastatin tertinggi. Sumber karbon berperan penting dalam biosintesis lovastatin. Penggunaan sumber karbon yang lambat dimetabolisme seperti laktosa, pati, atau gliserol meningkatkan produksi lovastatin oleh *Aspergillus terreus*. Hasil penelitian Lai et al. (2007) menunjukkan bahwa produksi

lovastatin dengan sumber karbon laktosa lebih baik dibandingkan glukosa. Menurut Hajjaj et al. (2001) sumber nitrogen sodium glutamat dan histidin menghasilkan lovastatin lebih baik dibandingkan dengan sumber nitrogen amonium nitrat, amonium asetat, sodium nitrat, atau urea.

Untuk mengidentifikasi pengaruh komposisi medium terhadap produksi lovastatin digunakan *Response Surface Methodology*. Optimalisasi komposisi media baik media kompleks maupun media kimia terdefinisi telah banyak dilakukan. Fermentasi *fed-batch* mampu meningkatkan produksi lovastatin (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010). Porcel et al. (2007) menyarankan untuk melakukan 2 tahap *feeding* pada fermentasi *fed-batch*. Penambahan vitamin B meningkatkan produksi lovastatin. Tidak hanya pada prekursor NADP (nikotinamid) dan CoA (kalsium pantotenat), tetapi tiamin, riboflavin, dan piridoksin diketahui mampu meningkatkan produksi lovastatin (Bizukojc et al. 2007).

Lovastatin merupakan metabolit sekunder yang dihasilkan melalui jalur ketida. Selain lovastatin, geodin juga melalui jalur ketida. Teknik rekayasa genetik digunakan untuk merusak gen yang berperan dalam biosintesis geodin dilakukan untuk meningkatkan lovastatin (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Walaupun saat ini produksi lovastatin dilakukan dengan fermentasi cair, fermentasi padat lovastatin masih dikembangkan sebagai alternatif produksi lovastatin.



Gambar 2. Struktur kimia beberapa obat golongan statin (Barrios-González dan Miranda 2010)

Perusahaan Biocon dari India telah mengembangkan fermentasi padat untuk produksi lovastatin pada skala industri. Secara umum, fermentasi padat dibagi menjadi dua, yaitu: fermentasi padat menggunakan substrat padat alami (fermentasi padat yang umum digunakan) dan fermentasi padat menggunakan bahan *inert*. Biocon memproduksi lovastatin menggunakan fermentasi padat substrat padat alami dengan dedak gandum (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010). Fermentasi padat dengan bahan *inert* dilakukan Banos et al. (2009). Bahan *inert* yang digunakan adalah poliuretan menghasilkan lovastatin 20 mg per kultur kering.

MIKROBA PENGHASIL LOVASTATIN

Pada awalnya lovastatin diproduksi oleh *Aspergillus terreus* dari CIBE Laboratories di Madrid (Albert et al. 1980). Beberapa tahun kemudian, lovastatin diketahui dihasilkan oleh 17 spesies kapang yang berbeda dari genus *Monascus* (*M. ruber*, *M. Purpureus*, *M. Pilosus*, *M. Vitreus*, *M. Anka* dan *M. Pubigerus*), *Penicillium* (*P. citricum*), *Doratomyces*, *Eupenicillium*, *Gymnoascus*, *Hypomyces*, *Paecilomyces*, *Phoma*, *Trichoderma*, *Pleurotus* (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010; Hajjaj et al. 2001; Porcel et al. 2006; Seenivasan et al. 2008).

Berikut ini beberapa hasil penelitian kapang penghasil lovastatin. Pada tahun 1979, Endo mengisolasi lovastatin dari hasil fermentasi *Monascus purpureus* (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010). Hasil seleksi 110 kapang dari kultur koleksi *Persian Type Culture Collection* Iran menunjukkan bahwa terdapat beberapa kapang penghasil lovastatin dengan produktivitasnya, seperti: *A. terreus* (55 mg per L), *A. parasiticus* (4,5 mg per L), *A. fischeri* (2,0 mg per L), *A. flavus* (9,0 mg per L), *A. umbrosus* (14,1 mg per L), *Penicillium funiculosom* (19,3 mg per L), *Trichoderma viridae* (9,0 mg per L), *Trichoderma longibrachiatum* (1,0 mg per L), dan *Acremonium chrysogenum* (2,5 mg per L) (Samiee et al. 2003). Penelitian lain menunjukkan bahwa hasil isolasi dan seleksi kapang tanah di India menemukan beberapa kapang penghasil lovastatin, seperti: *A.*

terreus (116,8 mg per L), *Monascus sp.* (105,7 mg per L), *A. niger* (4,3 mg per L), *A. flavus* (5,9 mg per L), *Penicillium purpurogenum* (16,9 mg per L), *Pleurotus sp.* (18,6 mg per L), dan *Trichoderma viridae* (8,6 mg per L) (Jaivel dan Marimuthu 2010) menghasilkan lovastatin. Pada tahun 2011, peneliti dari Mesir mengisolasi dan menyeleksi kapang tanah di Mesir menunjukkan bahwa *A. flavus* (48,4 mg per L), *A. niger* (29,9 mg per L), *A. oryzae* (37,6 mg per L), *A. terreus* (52,9 mg per L), *Biospora sp.* (13,0 mg per L), *Cylindrocarpon radicolica* (7,1 mg per L), *Penicillium expansum* (6,6 mg per L), *Penicillium janthinellum* (10,6 mg per L), *Penicillium spinulosum* (15,8 mg per L), *Trichoderma viridae* (26,0 mg per L), dan *Mycelia sterilia* (15,3 mg per L) memproduksi lovastatin (Osman et al. 2011). Isolasi dan seleksi kapang tanah *A. terreus* menunjukkan bahwa terdapat 5 isolat kapang *A. terreus* yang memproduksi lovastatin. Isolat *A. terreus* memproduksi lovastatin bervariasi dari antara 94 mg per L sampai 360 mg per L (Devi et al. 2011). Sampai saat ini, *A. terreus* merupakan kapang penghasil lovastatin tertinggi, sehingga kapang ini digunakan untuk produksi lovastatin skala industri.

APLIKASI LOVASTATIN

Sebagai analog substrat lovastatin berikatan dengan enzim HMG-CoA sehingga menghambat sintesis kolesterol. Lovastatin terbukti menurunkan kadar kolesterol dalam darah sehingga mencegah terjadinya penyempitan pembuluh darah arteri, mengurangi terjadinya penyakit jantung koroner, meningkatkan fungsi endotel, mencegah terbentuknya thrombus, dan mempengaruhi proses inflamasi. Aplikasi lovastatin, diantaranya untuk:

Antihiperkolesterolemia

Statin menghambat biosintesis kolesterol, mengurangi terjadinya penyakit jantung koroner berdasarkan uji klinis, epidemiologis, dan patologis. Selain itu, statin mencegah stroke dan mengurangi penyakit vaskular lainnya. Statin dapat menurunkan kadar LDL antara 25 sampai 35%, meningkatkan kadar HDL, mengurangi kadar trigliserida, dan mengurangi resiko terserang jantung antara 25 sampai

30%. Terapi statin berefek mengurangi kadar LDL, plaque, meningkatkan fungsi endotel, dan mencegah terbentuknya trombus. Statin juga menghambat sintesis isoprenoid (farnisilpirofosfat dan geranylgeranylpirofosfat) molekul yang berperan dalam interaksi lemak untuk signal molekul intraselular. Selain itu, statin menghambat langsung protein pengikat-GTP (Ras, Rho, Rac, dan Rap). Data terbaru menunjukkan bahwa statin berpengaruh langsung terhadap keseimbangan proliferasi atau apoptosis, menurunkan sitokin, dan mempengaruhi protein G (Gambar 3) (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Pengobatan kanker

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa statin mengurangi laju penginduksi kanker. Uji AFCAPS/TeXCAPS menunjukkan bahwa terjadi pengurangan melanoma baru saat penggunaan lovastatin. Observasi terbaru (2008) menunjukkan bahwa penggunaan statin mengurangi terjadi kanker antara 20-55% (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010). Aktivitas lovastatin menurunkan produksi geranyl geranyl pirofosfat sehingga produksi protein Rho berkurang. Protein Rho A dan atau Rho C berperan dalam terjadinya kanker. Rho C berperan penting untuk terjadinya stimulasi invasi sel kanker dan Rho A berperan dalam perkembangan sel

kanker (Demierre et al. 2005).

Alzheimer

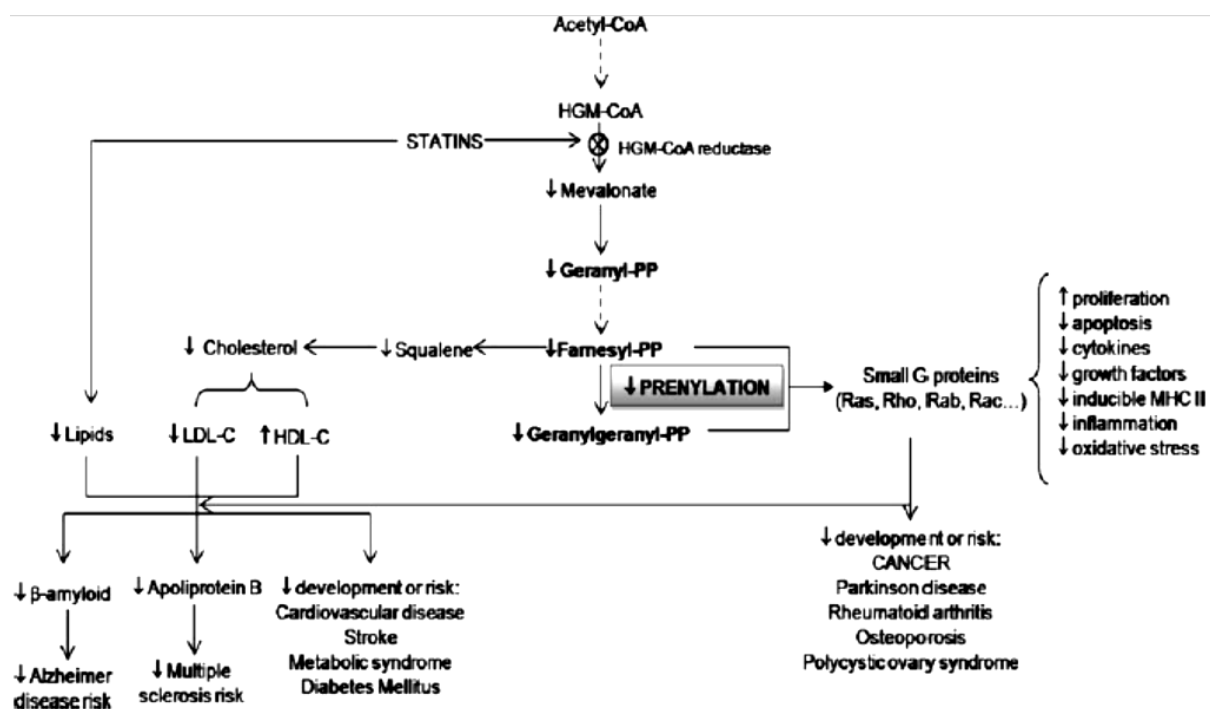
Studi epidemiologis menunjukkan bahwa statin mengurangi terjadinya penyakit Alzheimer. Penggunaan lovastatin atau pravastatin diperkirakan menurunkan resiko terkena penyakit Alzheimer sampai 70%. Penyakit Alzheimer ditandai dengan terjadinya akumulasi β -amiloid pada ekstraselular dan vaskular otak. β -amiloid bersifat racun untuk saraf. Lovastatin menurunkan kadar β -amiloid dalam darah sampai 40% (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Osteoporosis

Statin berpengaruh pada gangguan tulang seperti osteoporosis. Statin dapat membantu penyembuhan patah tulang dengan mempengaruhi pembentukan tulang dan densitas mineral tulang. Simvastatin, mevastatin, fluxastatin, dan lovastatin menstimulasi pembentukan tulang (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Parkinson

Deregulasi metabolisme lemak dapat mempengaruhi sistem saraf karena komponen utama organ ini adalah jaringan adipose. Kadar LDL yang rendah berhubungan langsung dengan penyakit Parkinson. Statin potensial untuk



Gambar 3. Pengaruh statin (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010)

mempengaruhi penyakit neurogeneratif atau penyakit inflamasi karena menurunkan kadar LDL (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Rheumatoid arthritis

Statin mempengaruhi imunomodulator dan bersifat antiinflamasi pada penderita *rheumatoid arthritis*. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa statin memodifikasi fungsi endotel. Data *in vivo* pada beberapa kejadian inflamasi, penggunaan statin berpengaruh pada imun-modulator dan menghambat perkembangan *rheumatoid arthritis* (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

Multiple sclerosis

Hasil uji klinis menunjukkan bahwa statin dapat mengurangi kematian pada penderita *multiple sclerosis*. Penggunaan simvastatin mengurangi jumlah dan volume kerusakan sel pada penderita *Multiple sclerosis*, karena statin mempengaruhi imunomodulator (Barrios-Gonzalez dan Miranda 2010).

KESIMPULAN

Lovastatin merupakan obat untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah dan juga potensial untuk pengobatan penyakit alzheimer, kanker, osteoporosis, parkinson, *multiple sclerosis*, dan *rheumatoid arthritis*. Produksi lovastatin dilakukan dengan cara fermentasi cair dan sebagai alternatif dapat digunakan fermentasi padat.

DAFTAR PUSTAKA

Atalla MM, Hamed ER, El-Shami AR (2008) Optimization of a culture medium for increased mevinolin production by *Aspergillus terreus* strain. Malay J Microbiol 4:6-10

Barrios-González J, Miranda RU (2010) Biotechnological production and applications of statins. Appl Microbiol Biotechnol 85:869-883

Bizukojc M, Pawlowska B, Stanislaw L (2007) Supplementation of the cultivation media with B-group vitamins enhances lovastatin biosynthesis by *Aspergillus terreus*. J Biotechnol

127:258-268

Demierre M, Higgins PDR, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM (2005) Statins and cancer prevention. Nat Rev 5:930-942

Devi SK, Rao JV, Narasu LM, Saikrishna K (2011) Isolation and screening of lovastatin producing *Aspergillus terreus* fungal strains from soil samples. Int J Pharm Technol 3:2772-2782

Emerton D (2006) Patent expiries in the US statin market: Generics to slash market size by 80 per cent over the next ten years. J Generic Med 4:74

Hajjaj H, Niederberger P, Duboc P (2001) Lovastatin biosynthesis by *Aspergillus terreus* in a chemically defined medium. Appl Environ Microbiol 67:2596-2602

Jaivel N, Marimuthu P (2010) Isolation and screening of lovastatin producing microorganisms. Int J Eng Sci Technol 2:2607-2611

Lai LT, Hung C, Lo C (2007) Effect of lactose and glucose on production of itaconic acid and lovastatin by *Aspergillus terreus* ATCC 20542. J Biosci Bioeng 104:9-13

Lopez JLC, Perez JAS, Sevilla JMF, Fernandez FGA, Grima EM, Chisti Y (2003) Production of lovastatin by *Aspergillus terreus*: effect of the C:N ratio and the principal nutrients on growth and metabolite production. Enzyme Microbiol Tehnol 33:270 -277

Lopez JLC, Perez JAS, Sevilla JMF, Fernandez FGA, Grima EM, Chisti Y (2004) Fermentation optimization for the production of lovastatin by *Aspergillus terreus*: use of response surface methodology. J Chem Biotechnol 79:1119-1126

Lopez JLC, Perez JAS, Sevilla JMF, Fernandez FGA, Grima EM, Chisti Y (2005) Pellet morphology, culture rheology and lovastatin production in cultures of *Aspergillus terreus*. J Biotechnol 116:61-77

Manzoni M, Rollini M (2002) Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. Appl Microbiol Biotechnol 58:555-564

Osman ME, Khatlab OH, Zaghlol GM, Abd

- El-Hameed RM (2011) Screening for the production of cholesterol lowering drugs (lovastatin) by some fungi. *Aust J Basic Appl Sci* 5:698-703
- Porcel EMR, Lopez JLC, Ferron MAV, Perez JAS, Sanchez JLG, Chisti Y (2006) Effects of the sporulation conditions on the lovastatin production by *Aspergillus terreus*. *Bioprocess Biosynt Eng* 29:1-5
- Porcel EMR, Lopez JLC, Perez JAS, Chisti Y (2008) Lovastatin production by *Aspergillus terreus* in a two-staged feeding operation. *J Chem Technol Biotechnol* 83:1236-1243
- Samiee SM, Moazami N, Haghighi S, Mohseni FA, Mirdamadi S, Bakhtiari MR (2003) Screening of lovastatin production by filamentous fungi. *Iranian Biom J* 7:29-33
- Seenivasan A, Subhagar S, Aravindan R, Viruthagiri T (2008) Microbial production and biomedical applications of Lovastatin. *Indian J Pharm Sci* 70:701
- Shindia AA (2001) Some nutritional factors influencing mevinolin production by *Aspergillus terreus* strain. *Folia Microbiol* 46:413-416
- Szakacs G, Morovjan G, Tengerdy RP (1998) Production of lovastatin by a wild strain of *Aspergillus terreus*. *Biotechnol Lett* 20:411-415
- Tobert JA (2003) Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discovery* 2:517-526