

# PENGARUH *Saccharomyces cerevisiae* TERHADAP KADAR LOVASTATIN DALAM ANGKAK YANG DIHASILKAN DARI FERMENTASI BERAS OLEH *Monascus purpureus* JMBA

Evi Triana dan Novik Nurhidayat

Pusat Penelitian Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia  
Cibinong Science Center, Jl. Raya Bogor Km. 46, Cibinong, Jawa Barat  
Email: evitriana03@yahoo.com

## ABSTRACT

*Fermented rice by Monascus purpureus, namely angkak, produces lovastatin. Lovastatin has been believed and studied as anti-hypercholesterolemic agent. The level of lovastatin in natural occurred product is very low, result in high price in the market. Something which could increase lovastatin amount is required to be investigated. Therefore a study about the effect of Saccharomyces cerevisiae in stimulating the growth of M. purpureus and the best time for adding S. cerevisiae in order to yield optimal amount of lovastatin has been conducted. The result showed that the best time for addition S. cerevisiae yielded optimal amount of lovastatin is the day 12.*

**Key words:** *Saccharomyces cerevisiae*, lovastatin, antihypercholesterolemia, angkak

## PENGANTAR

Angkak merupakan hasil fermentasi beras oleh *Monascus purpureus*. Di Asia angkak banyak digunakan sebagai pewarna alami untuk minuman dan makanan, misalnya anggur merah, ikan, keju, tahu (*pickle tofu*) dan daging karena menghasilkan pigmen kuning-merah (Steinkraus, 1983; Ma *et al.*, 2000). Selain itu, angkak juga banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit, antara lain: asma, kelainan urinasi, diare, berbagai penyakit infeksi, dan memperlancar peredaran darah (*blood blockage*) (Pattanagul *et al.*, 2007; Anonim, 2008a).

*M. purpureus* yang digunakan dalam pembuatan angkak, secara alami memproduksi lovastatin sebagai hasil metabolismenya. Lovastatin merupakan statin alami yang bekerja sebagai inhibitor kompetitif *Hydroxy-methyl-glutaryl Coenzyme A* (HMG-CoA) reduktase, yaitu enzim yang mengontrol jalur biosintesis/pembentukan kolesterol di dalam hati (King, 2007; Anonim, 2008b). Terikatnya lovastatin pada gugus aktif enzim tersebut mencegah enzim berikatan dengan substratnya, HMG-CoA sehingga mencegah pembentukan mevalonat, dan akan mencegah pembentukan kolesterol. Selain itu, lovastatin berperan dalam meningkatkan reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada membran sel, sehingga ambilan kolesterol dari sirkulasi darah meningkat (Subang *et al.*, 2008). Oleh karena itu, angkak yang mengandung lovastatin, berkhasiat sebagai obat antihiperkolesterolemia.



Gambar 1. Angkak. (Anonim, 2008a)

Hiperkolesterolemia adalah kondisi di mana kadar kolesterol darah melebihi batas normal, yaitu 200 mg/dL darah karena asupan dan perombakan kolesterol tidak seimbang (Dalimartha, 2001; Anonim, 2006c). Hiperkolesterolemia bukan penyakit namun merupakan faktor risiko dari beberapa penyakit, termasuk serebrovaskuler, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler (Pattanagul *et al.*, 2007). Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan berkurangnya elastisitas pembuluh darah karena penebalan dinding pembuluh darah oleh kolesterol sehingga sulit dilalui darah. Kondisi ini disebut aterosklerosis. Bila aterosklerosis terjadi pada pembuluh darah yang menuju ke jantung, dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, sedangkan bila terjadi pada pembuluh darah ke atau di otak, dapat

menyebabkan stroke (Wijaya, 1990; Swierzewski, 2000; Anonim, 2008b).

Angkak dengan kandungan lovastatinnya merupakan salah satu bahan alami yang banyak digunakan untuk mencegah dan mengobati hiperkolesterolemia secara tradisional (Ganiswara, 1995). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan pengaruh angkak dan lovastatin untuk pengobatan hiperkolesterolemia dan penyakit yang disebabkan kondisi tersebut, misalnya hipertensi dan penyakit jantung (Takemoto *et al.*, 2001). Heyne (1987) menyatakan bahwa angkak yang diberikan dalam bentuk kapsul dapat menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida secara nyata pada 83 orang pasien yang menjalani terapi selama 12 minggu tetapi tidak meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) secara substansial dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Heber *et al.* (1999), lovastatin dapat menurunkan kadar kolesterol darah sebesar 11–32% dan kadar trigliserida sebesar 12–19%. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Kasim *et al.* (2006) menunjukkan bahwa pemberian angkak mampu menekan kenaikan kadar kolesterol total darah tikus sebesar 49,28%.

Pola makan modern yang mengandung lemak jenuh tinggi dan rendah serat, menyebabkan penderita hiperkolesterolemia semakin meningkat sehingga kebutuhan terhadap obat-obat antihiperkolesterol meningkat. Pengobatan hiperkolesterolemia dengan obat-obatan spesifik sangat mahal. Hal tersebut disebabkan, kadar lovastatin dari bahan alami lokal, misalnya yang dihasilkan dalam pembentukan angkak oleh *M. purpureus* sangat kecil, hanya sekitar 0,2% (Anonim, 2008d). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk meningkatkan produksi lovastatin dari bahan alami lokal dan untuk memperoleh kualitas lovastatin yang tinggi dengan biaya relatif rendah dan teknik yang mudah.

Penambahan zat atau mikroorganisme tertentu yang dapat memicu/meningkatkan pertumbuhan *M. purpureus* serta meningkatkan produksi dan kualitas lovastatin yang dihasilkan dapat dilakukan untuk tujuan tersebut. Dalam penelitian ini akan dilakukan penambahan *Saccharomyces cereviceae* pada berbagai variasi waktu untuk dipelajari pengaruhnya terhadap kadar lovastatin dalam angkak. Penambahan *S. cereviceae* ke dalam medium diharapkan dapat merangsang pertumbuhan *M. purpureus* JmbA sehingga mampu meningkatkan pembentukan lovastatin. Lovastatin yang terkandung di dalam angkak dianalisis dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

## BAHAN DAN CARA KERJA

### *Monascus purpureus* JmbA

Jamur *M. purpureus* JmbA yang diisolasi dari angkak yang berasal dari Jember, merupakan mikroba terpilih yang memproduksi lovastatin dengan jumlah tertinggi (Kasim *et al.*, 2005). Media pemeliharaan rutin adalah Tauge Agar (6% gula dan 2% agar dalam ekstrak tauge).

### Pembuatan Inokulum *Monascus purpureus* JmbA

Isolat ditumbuhkan pada media *Malt Extract Agar* (MEA) miring, dengan komposisi *malt extract* 12,75 g; gliserin 2,35 g; dekstrin 2,75 g; gelatin peptone 0,78 g; agar 15 g dan akuades hingga mencapai volume 600 ml. Media disterilisasi menggunakan autoklaf. Biakan diinkubasi pada suhu 27–32° C selama 14 hari. Suspensi spora dibuat dengan cara memasukkan 5 ml akuades steril ke tabung yang berisi biakan *M. purpureus* JmbA. Biakan dikikis sampai spora terlepas sehingga diperoleh suspensi spora.

### Pembuatan Inokulum *Saccharomyces cerevisiae*

Biakan *S. cerevisiae* yang digunakan berasal dari koleksi Bidang Mikrobiologi LIPI Bogor. Sebanyak satu ose sel ditumbuhkan pada 5 ml media *Yeast Malt Extract* (YM) cair dengan komposisi pepton 0,5 g; *yeast extract* 0,3 g; *malt extract* 0,3 g; glukosa 1 g dan akuades hingga mencapai volume 100 ml. Biakan diinkubasi pada suhu 30° C selama 3 hari hingga mencapai *Optical Density* (OD) 0,5 pada panjang gelombang 600 nm.

### Inokulasi/Fermentasi angkak

Substrat yang digunakan untuk pembuatan angkak adalah beras IR 42 yang memiliki kandungan amilosa yang tinggi yaitu 27% (Gusnimar, 2003). Sebanyak 100 g beras dicampur dengan KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,25 g; NaNO<sub>3</sub> 0,15 g; MgSO<sub>4</sub> 0,1 g; Na-glutamat 0,1 g; dan CaCl<sub>2</sub> 0,001 g (Lee *et al.*, 2001). Campuran tersebut ditempatkan dalam cawan petri dan diautoklaf pada suhu 121° C selama 15 menit. Setelah dingin, beras diinokulasi dengan 5 ml suspensi spora *M. purpureus*, kemudian diaduk hingga merata dengan pengaduk steril. Beras yang telah diinokulasi, diinkubasi pada suhu 27–32° C selama 14 hari.

### Perlakuan

Penelitian terdiri atas lima perlakuan, yaitu tanpa penambahan *S. cerevisiae* (kontrol), dan penambahan inokulum *S. cerevisiae* pada media fermentasi angkak sebanyak 5 ml/mg media pada hari ke-0, ke-4, ke-8, dan ke-12 masa inkubasi media fermentasi angkak. Setelah

penambahan *S. cerevisiae*, masa inkubasi/fermentasi media dilanjutkan hingga dipanen pada hari ke-14. Setiap perlakuan diulang sebanyak 3 kali.

### Pembuatan Serbuk Angkak

Selesai masa inkubasi, nasi dikeringkan dengan menggunakan oven selama satu minggu pada suhu 40–45° C, kemudian dihaluskan dengan blender. Kadar lovastatin dianalisis dengan metode HPLC.

### Analisis Lovastatin

#### a. Pembuatan standar lovastatin

Standar lovastatin sebanyak 25 mg dilarutkan dengan asetonitril dan 0,1% asam fosfat (65:35) hingga mencapai volume total 100 ml. Sebanyak 2 ml larutan diambil dan dilarutkan kembali hingga mencapai volume total 100 ml.

#### b. Pengukuran kadar lovastatin sampel

Sebanyak 1 g bubuk angkak kering ditambah dengan 2 ml asetonitril dan 0,1 ml asam fosfat 0,1%, kemudian dicampur hingga homogen. Campuran diinkubasi selama 30 menit. Setelah diinkubasi, campuran disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Sebanyak 0,5 ml supernatan dilarutkan hingga mencapai volume total 25 ml. Larutan diinjeksi pada kolom HPLC Lycosfir® C-18, dengan kecepatan alir sebesar 1 ml/menit, menggunakan detektor ultra violet (UV) pada panjang gelombang 263 nm, suhu kolom 45° C. Kadar lovastatin dihitung dengan rumus:

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{\text{A. sampel}}{\text{A. standar}} \times \frac{\text{C. sampel}}{\text{C. sampel}} \times \text{Kadar Standar}$$

Keterangan: A = Luas area  
C = Konsentrasi

### HASIL

Lovastatin yang terkandung di dalam angkak hasil fermentasi beras IR 42 tanpa penambahan *S. cerevisiae* dan dengan penambahan *S. cerevisiae* pada berbagai

variasi waktu dianalisis dengan (HPLC). Larutan lovastatin standar dan larutan sampel diinjeksikan pada kolom HPLC, kemudian kadar lovastatin yang terkandung di dalam sampel angkak dibandingkan dengan kadar lovastatin standar.

### PEMBAHASAN

Kadar lovastatin tanpa penambahan *S. cerevisiae* pada fermentasi beras IR 42 dengan *M. purpureus* JmbA (kontrol) rata-rata sebesar 0,17355% (Tabel 1). Pembentukan lovastatin yang merupakan metabolit sekunder dari *M. purpureus* JmbA selama fermentasi, berlangsung tanpa dipengaruhi alkohol yang dihasilkan pada proses fermentasi oleh *S. cerevisiae*. Kadar lovastatin yang dihasilkan kelompok kontrol ini sesuai dengan kadar lovastatin pada produk alami, sekitar 0,2% (Anonim, 2008a).

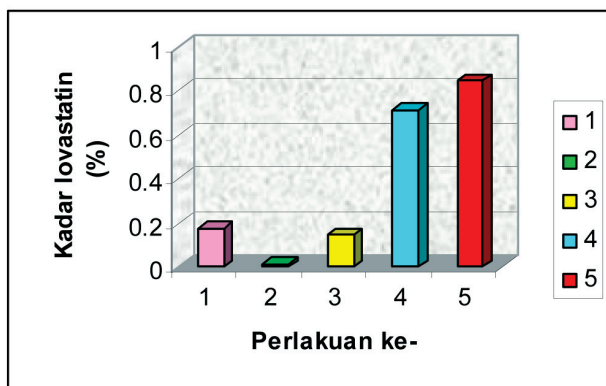
Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-0 menghasilkan kadar rata-rata lovastatin sebesar 0,01465% (Tabel 1), lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini mungkin disebabkan pada hari ke-0 *M. purpureus* JmbA berada dalam fase adaptasi yakni fase belum terjadi aktivitas pertumbuhan. Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-0 menyebabkan terjadinya kompetisi nutrisi antara *M. purpureus* JmbA dengan *S. cerevisiae*, sehingga *M. purpureus* JmbA tidak dapat tumbuh maksimal, oleh karena itu, pembentukan metabolit sekunder, termasuk lovastatin tidak optimal.

Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-4 pertumbuhan *M. purpureus* menghasilkan kadar rata-rata lovastatin sebesar 0,1465% (Tabel 1). Kadar ini lebih rendah bila dibandingkan dengan kadar lovastatin pada kelompok kontrol karena pertumbuhan *M. purpureus* belum optimal. Dengan adanya penambahan *S. cerevisiae* terjadi persaingan nutrisi untuk pertumbuhan *M. purpureus* dan *S. cerevisiae*. Pada kelompok kontrol semua nutrisi digunakan untuk pertumbuhan *M. purpureus* sehingga dapat tumbuh optimal dan dapat menghasilkan lovastatin. Alkohol yang dihasilkan oleh *S. cerevisiae* pada penambahan *S. cerevisiae* hari ke-4 tidak memengaruhi pembentukan lovastatin karena *M. purpureus* belum memproduksi metabolit sekunder, termasuk lovastatin.

**Tabel 1.** Kadar lovastatin dalam angkak pada kontrol dan penambahan *S. cerevisiae*

Perlakuan	Inokulasi <i>S. cerevisiae</i> pada media fermentasi angkak pada masa inkubasi hari ke-	Rerata kadar lovastatin (%) ± Standar Deviasi
Tanpa penambahan <i>S. cerevisiae</i>	-	0,17355 ± 0,054518
Penambahan <i>S. cerevisiae</i>	0	0,01465 ± 0,000212
Penambahan <i>S. cerevisiae</i>	4	0,1456 ± 0,073539
Penambahan <i>S. cerevisiae</i>	8	0,71545 ± 0,136118
Penambahan <i>S. cerevisiae</i>	12	0,84615 ± 0,008839

Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-8 menghasilkan rata-rata kadar lovastatin sebesar 0,71545% (Tabel 1). Kadar rata-rata lovastatin pada hari ke-8 lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, perlakuan 1, dan perlakuan 2. *M. purpureus* mendapatkan nutrisi yang cukup selama masa pertumbuhan sehingga dapat tumbuh lebih optimal.



**Gambar 2.** Pengaruh penambahan *S. cerevisiae* terhadap kadar lovastatin

Keterangan:

1. Perlakuan kontrol (tanpa penambahan *S. cerevisiae*);
2. Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke 0;
3. Penambahan *S. cerevisiae* ada hari ke-4;
4. Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke 8;
5. Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-12

Penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-12 menghasilkan rata-rata kadar lovastatin sebesar 0,84615% (Tabel 1). Perolehan kadar rata-rata lovastatin pada perlakuan hari ke-12 lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, perlakuan 1, 2, dan 3. Hal ini disebabkan *M. purpureus* JmbA telah mengalami fase stasioner. Pada hari ke-12, lovastatin mulai terbentuk lebih banyak dan *S. cerevisiae* memproduksi alkohol tepat pada waktunya sehingga pada saat panen hari ke-14 konsentrasi lovastatin meningkat.

Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-8 dan hari ke-12 menunjukkan peningkatan kadar lovastatin dalam sediaan angkak. Hal ini disebabkan pada fase pertumbuhan, *M. purpureus* JmbA memperoleh cukup nutrisi untuk dapat tumbuh lebih baik sebelum adanya penambahan *S. cerevisiae*. Oleh karena itu, *S. cerevisiae* tidak bersifat kompetitif terhadap *M. purpureus*. Selanjutnya *S. cerevisiae* menstimulasi *M. purpureus* untuk menghasilkan metabolit sekunder lovastatin yang lebih optimal (Shen, 1996).

Pada hari ke-8 dan ke-12, *M. purpureus* telah memasuki fase stasioner. Pada fase ini nutrisi telah habis terpakai. Sebagai salah satu bentuk pertahanan terhadap kekurangan nutrisi, untuk tetap hidup, organisme ini memasuki kondisi

fermentasi dan menghasilkan berbagai metabolit sekunder termasuk lovastatin (Herlina, 2005). Pada fase stasioner ini, alkohol yang dihasilkan *S. cerevisiae* digunakan sebagai sumber karbon dan energi agar *M. purpureus* dapat tetap bertahan hidup dan melakukan metabolisme, walaupun pertumbuhan atau pembelahan sel terhenti (Jennings, 1995).

Oleh karena itu, diyakini bahwa *S. cerevisiae* sebagai penghasil alkohol di dalam medium dapat menunjang pertumbuhan fungi (Lorenz *et al.*, 2000; Richard *et al.*, 2000). Pendapat ini dibuktikan melalui penelitian dengan menggunakan HPLC, yang menunjukkan bahwa dengan adanya alkohol dalam medium, pertumbuhan sel fungi bertambah 0,17 g/liter (Shen, 1996).

Lovastatin yang diperoleh pada perlakuan dengan penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-12 mencapai kadar maksimal. Penambahan *S. cerevisiae* yang secara alami menghasilkan alkohol (hari ke-4 hingga ke-5) bertepatan dengan masa pembentukan metabolit sekunder dari *M. purpureus* (hari ke-10 hingga ke-14) (Herlina, 2005) sehingga adanya alkohol menginduksi pembentukan lovastatin lebih banyak, dan dapat meningkatkan kelarutan lovastatin dalam medium sehingga penambahan *S. cerevisiae* pada medium dapat meningkatkan kualitas dan kuantitas lovastatin (Richard *et al.*, 2003).

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa *S. cerevisiae* mampu menstimulasi pertumbuhan *M. purpureus* untuk menghasilkan metabolit sekunder lovastatin bila ditambahkan pada waktu yang tepat. Kadar lovastatin yang dihasilkan dari penambahan *S. cerevisiae* pada hari ke-12 lebih tinggi daripada penambahan hari ke-0, ke-4, ke-8 dan kontrol. Oleh karena itu, waktu yang tepat untuk penambahan *S. cerevisiae* sehingga diperoleh kadar lovastatin tertinggi adalah pada hari ke-12, pada saat *M. purpureus* Jmb A paling aktif membentuk metabolit sekunder, yang bertepatan dengan pembentukan alkohol oleh *S. cerevisiae* sehingga menginduksi pembentukan lovastatin lebih banyak.

## KEPUSTAKAAN

- Anonim, 2008a. Red yeast rice. Wikipedia. 4 September 2008 Melalui: [http://en.wikipedia.org/wiki/Red\\_yeast\\_rice](http://en.wikipedia.org/wiki/Red_yeast_rice) Diakses tanggal 06/09/08.
- Anonim, 2008b. Statin: powerful inhibitors of cholesterol biosynthesis. Melalui: <http://www.faculty.smu.edu/jbuynak/statins.ppt> Diakses tanggal 02/09/08.
- Anonim, 2006c. Hypercholesterolemia. Penn State Milton S. Hershey Medical Center. 31 Okt 2006. Melalui: <http://www.hmc.psu.edu/healthinfo/h/hypercholesterolemia.htm> Diakses tanggal 02/09/08.

- Anonim, 2008d. Angkak. 15 Februari 2008 Melalui: <http://www.ayovege.com/vg/news.php?c=6&id=24> Diakses tanggal 06/09/08.
- Dalimartha S, 2001. **36 Resep tumbuhan untuk menurunkan kolesterol**. Cetakan ke-3. Penebar Swadaya. Jakarta.
- Ganiswarna GS, 1995. **Farmakologi dan terapi**. Edisi ke-4. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Gusnimar, 2003. *Teknik analisis kadar amilosa dalam beras*. Buletin Teknik Pertanian. 8(2): 41.
- Heber Y, Bin M, Ashley A, Elashoff, M. Elashoff dan Liang WG, 1999. Cholesterol lowering effect of a proprietary chinese red yeast rice supplement. *American Journal of Clinical Nutrition*. 69(2): 231–6.
- Herlina E, 2005. Pengaruh substrat beras, jagung dan kedelai terhadap kandungan lovastatin dalam *Monascus* powder. Skripsi. Sekolah Tinggi Farmasi, Bogor.
- Heyne K, 1987. **Monascaceae, tumbuhan berguna Indonesia**. Jilid I. Badan Litbang Kehutanan. Jakarta.
- Jennings GH, 1995. **The Physiology of fungal nutrition. A monosaccharide utilisation: ethanol tolerance**. Cambridge University Press. Cambridge.
- Kasim E, Astuti S dan Nurhidayat N, 2005. Karakterisasi pigmen dan kadar lovastatin beberapa isolat *Monascus purpureus*. *Biodiversitas*. 6(4): 245–7.
- Kasim E, Kurniawati Y, dan Nurhidayat N, 2006. Pemanfaatan isolat lokal *Monascus purpureus* untuk menurunkan kolesterol darah pada tikus putih galur Sprague Dawley. *Biodiversitas*. 7(2): 122–4.
- King MW, 2007. Cholesterol and bile metabolism. 16 Nov 2007 Melalui: <http://www.med.unibs.it/~marchesi/cholest.gif> Diakses tanggal 02/09/08.
- Lee BK, Park NH, Piao HY, dan Cheng WJ, 2001. Production of red pigment by *Monascus purpureus* in submerged culture. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 6: 341–6.
- Lorenz NC, Shane dan Heitman J, 2000. Characterization of alcohol induced filamentous growth in *Saccharomyces cerevisiae*. Vol. 11. Duke University Medical Center.
- Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, Zhang D, Cooper R, dan Chang M, 2000. Constituents of red yeast rice, a traditional chinese food and medicine. *J. Agric. Food Chem*. 48: 5220–5.
- Pattagul P, Pinthong R, Phianmongkhon A, dan Leksawasdi N, 2007. Review of angkak production (*Monascus purpureus*). *Chiang Mai J Sci*. 34(3): 318–28.
- Richard J, Horison A, Dickinson A dan Hewlins JE, 2000. An investigation of metabolism of isoleucine to active amyl alcohol in *Saccharomyces cerevisiae*. *The Journal of Biological Chemistry*. 275(15): 10937–42.
- Richard LE, Sagado J, dan Hewlins JE, 2003. The catabolism of amino acids to long chain and complex alcohols in *Saccharomyces cerevisiae*. *The Journal of Biological Chemistry*. 278(10): 8028–34.
- Shen, 1996. Treatment of primary hyperlipidemia with zhitai capsul a clinical study. *Natl. Med. J. China*. 76: 156–7.
- Steinkraus, 1983. **Indigeuneus Fermented Food**. Marcel Deccer, New York.
- Subang MC, Stewart-Phillips JL dan Gagnon RF, 2008. Effect of lovastatin on hypercholesterolemia in chronic renal failure (CRF). Melalui: <http://www.advancesinpd.com/adv92/86chronic92.html> Diakses tanggal 02/09/08.
- Swierzewski SJ, 2000. High cholesterol. 1 Juli 2000 Melalui: <http://www.cardiologychannel.com/hypercholesterolemia/index.shtml> Diakses tanggal 02/09/08.
- Takemoto M, Node K, Nakagami H, Liao Y, Grimm M, Takemoto Y, Kitakaze M, dan Liao JK, 2001. Statin as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J. Clin. Invest*. 100: 1429–37.
- Wijaya A, 1990. **Gangguan metabolisme lemak dan penyakit jantung koroner**. Prodia, Jakarta.

Reviewer: **Dr. Ir. Tini Surtiningsih, DEA**