

Pengaruh Pemberian Beras yang Difermentasi oleh *Monascus purpureus* Jmba terhadap Darah Tikus Putih (*Rattus Sp.*) Hiperkolesterolemia

The Effect of Oral Administration of Fermented Rice by *Monascus purpureus* JmbA on Blood of Hypercholesterolemia White Mouse (*Rattus sp.*)

EVI TRIANA, NOVIK NURHIDAYAT*

Balai Penelitian Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Bogor 16002.

Diterima: 18 Juli 2006. Disetujui: 30 September 2006.

ABSTRACT

Fermented rice by *Monascus purpureus*, namely angkak, produces lovastatin. Lovastatin is believed and studied as anti-hypercholesterolemic agent. Somehow, its effects on blood parameters were less known. Therefore, a study on the effect of angkak on erythrocyte, leukocyte, thrombocyte, and haemoglobin level was conducted, involving 15 male Sprague Dawley strain white mice that were divided into 5 treatment groups. The result showed that oral administration of angkak beared lovastatin to the hipercholesterolemic mice could increase the number of thrombocyte during the study. Increasing the number of thrombocyte was different depended on dosage of angkak. The optimum dosage was 0.1 g/day. Angkak could also increase haemoglobin concentration and the number of leucocyte, although that raise did not depend on dosage of angkak. Meanwhile, the number of erythrocyte was not affected by angkak.

Key words: angkak, erythrocyte, hemoglobin, leukocyte, lovastatin, thrombocyte.

PENDAHULUAN

Angkak merupakan hasil fermentasi beras oleh *Monascus purpureus*. Dalam proses fermentasi tersebut beras menjadi merah karena *M. purpureus* memproduksi pigmen berwarna merah. Angkak banyak digunakan sebagai pewarna alami untuk minuman dan makanan, antara lain anggur merah, ikan, keju dan daging (Steinkraus, 1983; Ma *et al.*, 2000). Selain itu, beras angkak juga banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit, antara lain asma, kelainan urinasi, diare, berbagai penyakit infeksi, dan anti kolesterol.

Secara alami, tubuh manusia memerlukan kolesterol. Kolesterol merupakan komponen esensial membran sel, komponen utama sel otak dan jaringan saraf dan bahan baku untuk pembentukan hormon steroid yang dihasilkan oleh korteks adrenal, testis dan ovarium, serta dibutuhkan untuk sintesis asam/garam empedu dan sintesis vitamin D (Guyton, 1994; Seeley *et al.*, 2000).

Konsumsi kolesterol secara berlebihan dapat menyebabkan kadar kolesterol darah melebihi batas normal, karena asupan dan perombakan kolesterol tidak seimbang, yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia (Dalimartha, 2001). Hiperkolesterolemia dapat menyebabkan aterosklerosis, yaitu penebalan dan hilangnya elastisitas dinding pembuluh darah arteri, sehingga menghambat aliran darah menuju organ-organ

penting. 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).

Hiperkolesterolemia dapat dicegah antara lain dengan memperbaiki nutrisi, mempertahankan pola makan sehat dengan mengurangi makanan yang mengandung kolesterol serta memperbanyak sayur dan buah. Hiperkolesterolemia dapat diobati dengan meminum obat, baik sintetik maupun alami atau tradisional, yang masih terus diteliti efektivitas, efek samping dan toksisitasnya. Angkak merupakan salah satu bahan alami yang banyak digunakan untuk mencegah dan mengobati hiperkolesterolemia secara tradisional (Suwanto, 1985; Ganiswara, 1995; Maoliang *et al.*, 2001).

Monascus purpureus yang digunakan untuk membuat angkak, secara alami memproduksi lovastatin sebagai hasil metabolismenya. Lovastatin bekerja menghambat HMG-CoA reduktase (*Hydroxy-methyl-glutaryl Coenzyme A*), yaitu enzim yang mengontrol jalur biosintesis kolesterol di dalam hati (Brown *et al.*, 1991). Penghambatan HMG-CoA reduktase akan mencegah pembentukan mevalonat dan kolesterol. Zat ini merupakan salah satu zat yang bersifat kompetitor kuat terhadap HMG-CoA-reduktase dalam mengontrol jalur biosintesis kolesterol. Selain itu, lovastatin berperan dalam meningkatkan reseptor LDL dalam hati, sehingga katabolisme kolesterol meningkat.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membuktikan pengaruh lovastatin untuk pengobatan hiperlipidemia/hiperkolesterolemia dan penyakit yang disebabkan kondisi tersebut. Lovastatin sebagaimana statin lainnya berperan penting sebagai antioksidan untuk pencegahan dan terapi penyakit hipertensi dan jantung

* Alamat Korespondensi:
Juanda 18, Bogor 16122
Email: evitriana03@yahoo.com
Tel./Fax.:

(Takemoto *et al.*, 2001). Menurut 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 yang mengandung lovastatin mampu menekan kenaikan kadar kolesterol total darah tikus sebesar 49,28%.

Lovastatin dan obat apa pun yang diberikan secara oral akan diangkut oleh darah ke organ targetnya. Darah berfungsi mendistribusikan nutrisi, oksigen serta zat-zat lain ke semua organ, sehingga memungkinkan organ tubuh melakukan fungsinya. Fungsi darah dapat terganggu bila parameter darah tidak normal; akibatnya terjadi penyakit atau gangguan pada darah dan fungsi darah yang pada gilirannya dapat menyebabkan gangguan pada organ lain. Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pemberian angkak yang mengandung lovastatin sebagai antihiperkolesterolemia terhadap parameter darah yang meliputi jumlah eritrosit, leukosit, konsentrasi hemoglobin dan jumlah trombosit.

BAHAN DAN METODE

Monascus purpureus JmbA

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

Persiapan angkak

Ke dalam satu tabung reaksi berisi agar miring yang permukaannya telah ditumbuhi spora *M. purpureus* JmbA, dimasukkan 2,5 ml akuades steril. Spora dikikis dengan ose steril, sehingga diperoleh suspensi spora. Suspensi ini diinokulasikan pada 25 g nasi beras dalam cawan petri, kemudian diinkubasi selama 14 hari pada suhu 27°–32°C. Nasi yang sudah ditumbuhi kapang dipanen dan dikeringkan dengan oven selama seminggu pada suhu 40°–45°C, kemudian diblender sampai halus. Serbuk ini siap untuk dijadikan starter atau inokulum.

Persiapan pakan kolestrol

Pakan kolesterol terdiri dari 6% kuning telur ayam (yang mengandung 1,5% kolesterol), 10% lemak kambing, 1% minyak, dan 83% pakan standar. Kuning telur ayam disiapkan dengan cara memisahkannya dari putih telur, dikukus dan dihancurkan sampai lembut, kemudian dioven pada suhu 60°C sampai menjadi tepung (Dahlianti, 2001).

Persiapan hewan percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah 15 ekor tikus putih jantan galur Sprague Dawley berumur 2 bulan dengan berat badan 200–250 gram. Makanan dan minuman diberikan dalam jumlah sama tiap hari. Pakan standar maupun kolesterol diberikan sebanyak 20 g/hari/ekor.

Kelompok Perlakuan

Tikus dibagi menjadi lima kelompok, yaitu:

1. Pakan kolesterol + 0,01 g angkak + 1 ml larutan PTU (propil tiourasil) 0,01%
2. Pakan kolesterol + 0,1 g angkak + 1 ml larutan PTU 0,01%.

3. Pakan kolesterol + 0,5 g angkak + 1 ml larutan PTU 0,01%.
4. Pakan kolesterol + 1 ml larutan PTU 0,01% (kontrol positif).
5. Pakan standar + 1 ml larutan NaCl fisiologis (kontrol negatif).

Pengambilan sampel darah

Sebelum sampel darah diambil, tikus dipuasakan selama ± 16 jam. Ekor tikus dibersihkan dengan alkohol 95%, kemudian dipotong kira-kira 5 mm dari bagian ujung. Dari bagian pangkal, ekor diurut perlahan hingga darah keluar sebanyak ± 1 ml dan ditampung dengan tabung eppendorf yang diberi anti koagulan EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetate). Pengambilan sampel dilakukan setiap 7 hari selama 21 hari.

Analisis sampel darah

1. Penghitungan eritrosit

Tabung diisi dengan 4 ml larutan Hayem (5 g Na₂SO₄, 1 g NaCl, 0,5 g HgCl₂, 200 ml akuades), ditambah 20 µl darah dan dikocok hingga homogen. Larutan diteteskan pada kamar hitung (hemositometer), kemudian dibiarkan selama 2 menit. Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop. Semua eritrosit yang terdapat pada 5 bidang kecil dihitung. Jumlah eritrosit dalam tiap mililiter darah dihitung dengan persamaan:

$$\text{Jumlah eritrosit/mm}^3 = \text{jumlah eritrosit dalam 5 bidang kecil} \times 10.000$$

2. Penghitungan kadar hemoglobin

Tabung reaksi diisi dengan 5 ml larutan Drabkin (200 mg K₃Fe(CN)₆, 50 mg KCN, 140 mg KH₂PO₄, 1000 ml akuades, 0,5–1 ml detergent non-ionik), ditambah 20 µl darah, dikocok hingga homogen, kemudian didiamkan selama 3 menit. Larutan dimasukkan ke dalam spektrofotometer dan dibaca pada panjang gelombang 546 nm.

3. Penghitungan leukosit

Tabung reaksi diisi 400 µl larutan Turk (4 ml asam asetat, 10 tetes gentian violet, 200 ml akuades), ditambah 20 µl darah, dikocok hingga homogen, kemudian diteteskan pada hemositometer, dan dibiarkan selama 2 menit. Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop. Penghitungan leukosit dilakukan pada 4 bidang besar. Jumlah leukosit dalam tiap mililiter darah dihitung dengan persamaan:

$$\text{Jumlah leukosit/mm}^3 = \text{jumlah leukosit dalam 4 bidang besar} \times 50$$

4. Penghitungan Trombosit

Tabung reaksi diisi dengan 2 ml larutan amonium oksalat 1%, ditambah 20 µl darah dan dikocok hingga homogen. Campuran diteteskan pada hemositometer dan dibiarkan selama 2 menit. Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop. Penghitungan trombosit dilakukan pada bidang besar di tengah hemositometer yang berukuran 1 x 1 mm³. Jumlah trombosit tiap mililiter darah dihitung dengan persamaan:

$$\text{Jumlah trombosit/mm}^3 = \text{jumlah trombosit} \times 1000$$

TRIANA dan NURHIDAYAT – Pengaruh Angkak terhadap Hiperkolesterolemia

Pengolahan data

Data pengukuran parameter darah diolah dengan menggunakan uji statistik menggunakan Analisis Sidik Ragam/Anova (Analysis of Variance).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pemberian angkak dengan berbagai konsentrasi pada tikus hiperkolesterolemia tidak memperlihatkan perbedaan yang berarti terhadap jumlah eritrosit. Secara statistik, dosis angkak yang berbeda tidak berpengaruh nyata terhadap jumlah eritrosit ($p>0,05$). Walaupun ada kecenderungan peningkatan jumlah eritrosit, namun peningkatan tersebut sangat sedikit serta masih fluktuatif dari waktu ke waktu. Perbedaan jumlah eritrosit pada tiap kelompok perlakuan secara statistik juga tidak berbeda nyata, walaupun menunjukkan sedikit variasi. Jumlah eritrosit dapat dipengaruhi oleh faktor umur, jenis kelamin, aktivitas tubuh, gizi, volume darah dan keadaan lingkungan. Oleh karena itu agar hasil pengujian tidak bias oleh faktor-faktor tersebut, semua tikus percobaan dijaga agar berada pada kondisi yang sama.

Pada Tabel 1 dan Gambar 1 dapat dilihat bahwa secara umum jumlah rata-rata eritrosit pada tiap kelompok perlakuan selama masa percobaan adalah 3–5 juta/mm³. Nilai tersebut berada di bawah kisaran normal eritrosit tikus dewasa, yaitu 7,2-9,6 juta/mm³ (Schalm, 1971). Hal tersebut mungkin bukan disebabkan oleh angkak, karena kelompok kontrol yang tidak diberi angkak juga memperlihatkan hal serupa. Kondisi ini mungkin disebabkan oleh umur tikus yang masih muda dan kondisi lingkungan percobaan yang menghambat pembentukan dan pematangan eritrosit.

Rerata konsentrasi hemoglobin selama perlakuan dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 2. Secara umum konsentrasi hemoglobin pada tiap kelompok perlakuan antara 11–15 g/100 mm³. Nilai ini masih berada di bawah kisaran normal hemoglobin tikus dewasa, yaitu 15-16 g/100 mm³ (Widjayakusuma dan Sikar, 1986). Secara statistik, pemberian dosis angkak yang berbeda tidak berpengaruh terhadap konsentrasi hemoglobin, namun ada pengaruhnya dari waktu ke waktu pada masing-masing kelompok perlakuan ($p>0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa angkak dapat meningkatkan konsentrasi hemoglobin, namun tidak dipengaruhi oleh besarnya dosis yang diberikan. Peningkatan dan penurunan yang terjadi, berbeda-beda antar kelompok perlakuan.

Sebagaimana pada eritrosit, konsentrasi hemoglobin yang rendah mungkin bukan disebabkan oleh angkak, karena kelompok kontrol yang tidak diberi angkak juga memperlihatkan hal serupa. Selain disebabkan oleh umur tikus yang masih muda dan kondisi lingkungan percobaan yang mungkin kurang optimal untuk pembentukan hemoglobin, gizi yang kurang memadai karena kurangnya kandungan mineral, vitamin dan asam amino dalam pakan, mungkin juga merupakan penyebab rendahnya konsentrasi hemoglobin.

Seperti pada konsentrasi hemoglobin, konsentrasi leukosit juga tidak dipengaruhi oleh pemberian dosis angkak yang berbeda, namun pada masing-masing kelompok ada pengaruh nyata pemberian angkak ($p>0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa angkak dapat meningkatkan jumlah

leukosit, namun peningkatan tersebut tidak tergantung oleh besarnya dosis yang diberikan. Jumlah leukosit cenderung semakin meningkat dari waktu ke waktu, walaupun peningkatan dan penurunan yang terjadi, berbeda-beda antar kelompok perlakuan. Secara umum, jumlah leukosit pada tiap kelompok perlakuan masih berada pada kisaran normal leukosit tikus dewasa, yaitu 4000-10000/mm³ (Depkes RI, 1991). Pada kelompok perlakuan A, pada minggu ke-2, terjadi kenaikan yang cukup drastis dan sedikit di atas batas normal, yaitu 11000/mm³, kemudian pada minggu ke-3 terjadi sedikit penurunan menjadi 10566/mm³. Beberapa hewan percobaan juga menunjukkan jumlah leukosit sedikit di atas kisaran normal (Tabel 3 dan Gambar 3).

Peningkatan dan penurunan jumlah leukosit dapat terjadi karena pengaruh fisiologis atau patologis. Peningkatan jumlah leukosit dalam darah disebut leukositosis. Leukositosis yang terjadi karena faktor fisiologis dapat disebabkan oleh aktivitas otot, rangsangan ketakutan, dan gangguan emosional. Sedangkan pengaruh patologis dapat disebabkan oleh proses apatologis dalam tanggapan terhadap serangan penyakit. Jumlah leukosit di atas kisaran normal dapat menjadi indikasi adanya infeksi (Ganong, 1999).

Tabel 1. Jumlah Eritrosit Selama Perlakuan

Kelompok	Jumlah Eritrosit (juta/mm ³)			
	Minggu ke-			
	1	2	3	4
A	4,17	4,23	4,69	4,60
B	3,98	4,23	4,79	4,12
C	4,72	4,70	4,59	3,99
D	4,59	4,08	4,29	4,31
E	3,97	3,77	4,68	4,63

Tabel 2. Konsentrasi Hemoglobin Tikus Selama Perlakuan

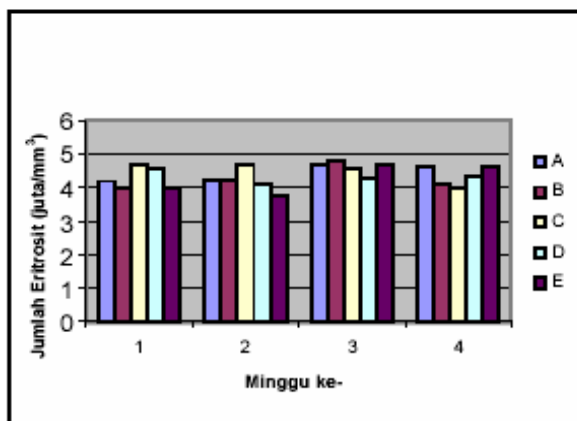
Kelompok	Konsentrasi Hemoglobin (g/100 mm ³)			
	Minggu ke-			
	1	2	3	4
A	12,00	11,83	13,00	13,83
B	12,53	12,80	12,87	11,93
C	11,23	12,77	14,60	11,70
D	13,50	12,47	14,60	12,07
E	12,47	13,50	14,60	12,83

Tabel 3. Jumlah Leukosit Selama Perlakuan

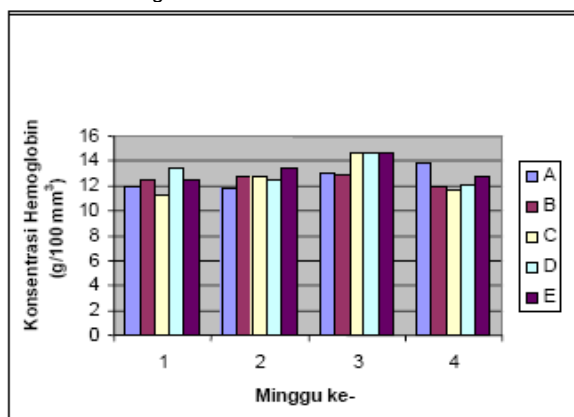
Kelompok	Jumlah Leukosit/mm ³			
	Minggu ke-			
	1	2	3	4
A	6.366,67	11.000,00	10.566,67	7.133,33
B	7.700,00	9.500,00	10.233,33	8.066,67
C	7.233,33	8.333,33	10.333,33	10.400,00
D	4.933,33	6.900,00	9.900,00	9.133,33
E	6.466,67	7.500,00	10.066,67	7.900,00

Tabel 4. Jumlah Trombosit Selama Perlakuan

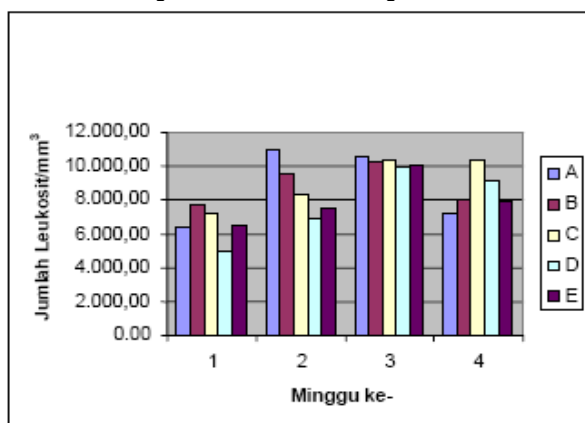
Kelompok	Jumlah Trombosit (ribu/mm ³)			
	Minggu ke-			
	1	2	3	4
A	207,33	222,00	288,67	299,33
B	246,00	270,00	378,00	397,33
C	237,33	271,33	340,00	364,00
D	232,67	263,33	266,00	351,00
E	224,67	240,00	287,33	303,00



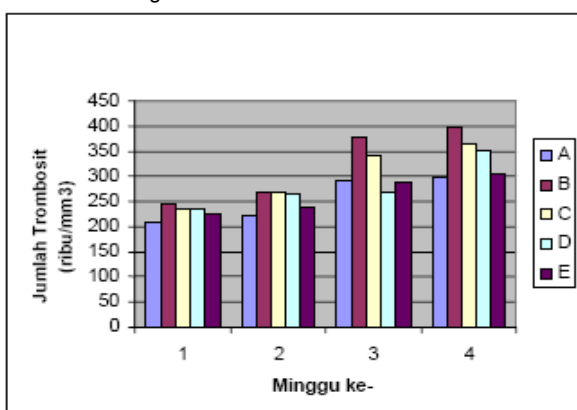
Gambar 1. Diagram Jumlah Eritrosit Selama Perlakuan



Gambar 2. Diagram Konsentrasi Hemoglobin Selama Perlakuan



Gambar 3. Diagram Jumlah Leukosit Selama Perlakuan



Gambar 4. Diagram Jumlah Trombosit Selama Perlakuan

Keterangan :

- Pakan kolesterol + 0,01 g angkak + 1 ml larutan PTU (propil tiourasil) 0,01%
- Pakan kolesterol + 0,1 g angkak + 1 ml larutan PTU 0,01%.
- Pakan kolesterol + 0,5 g angkak + 1 ml larutan PTU 0,01%.
- Pakan kolesterol + 1 ml larutan PTU 0,01% (kontrol positif).
- Pakan standar + 1 ml larutan NaCl fisiologis (kontrol negatif).

Berbeda dengan ketiga parameter darah di atas, pada trombosit terlihat ada pengaruh nyata pemberian berbagai dosis angkak terhadap jumlah trombosit antar kelompok perlakuan dan ada pengaruh nyata jumlah trombosit dari waktu ke waktu ($p > 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa angkak dapat meningkatkan jumlah trombosit, dan peningkatan tersebut berbeda pada tiap kelompok perlakuan.

Peningkatan trombosit dapat disebabkan oleh pengaruh lovastatin yang terkandung dalam angkak terhadap faktor perangsang koloni megakariosit. Megakariosit merupakan sel raksasa di dalam sumsum tulang. Sel tersebut membentuk trombosit dengan mengeluarkan sedikit sitoplasma ke dalam sirkulasi darah. Satu sel megakariosit berpotensi membentuk 4000 sel trombosit (Frandsen, 1992).

Dari Tabel 4 dan Gambar 4, dapat dilihat bahwa peningkatan trombosit yang paling bagus adalah kelompok perlakuan B. Hal tersebut terjadi karena dosis angkak yang diberikan pada kelompok ini adalah 0,1 g/hari. Dosis ini merupakan dosis yang tepat setelah dikonversikan dengan dosis pemberian angkak pada manusia.

Berdasarkan hasil penelitian ini, terlihat bahwa pemberian dosis angkak yang berbeda tidak berpengaruh terhadap jumlah eritrosit, konsentrasi hemoglobin dan leukosit. Konsentrasi hemoglobin, jumlah leukosit dan jumlah trombosit pada tiap kelompok cenderung meningkat selama masa percobaan. Peningkatan jumlah eritrosit, hemoglobin, leukosit, dan trombosit yang mendekati/masih berada dalam kisaran normal menunjukkan bahwa angkak tidak bersifat toksik terhadap darah. Lovastatin tidak harus diberikan dalam bentuk murni, namun dapat diberikan bersama dengan angkaknya sebagai obat antikolesterol, karena angkak tidak memberi pengaruh yang buruk terhadap eritrosit, hemoglobin, leukosit, dan trombosit.

Dari penelitian ini juga terbukti bahwa pemberian angkak yang mengandung lovastatin pada tikus hiperkolesterolemia dapat meningkatkan jumlah platelet/trombosit. Angkak yang mengandung lovastatin dapat digunakan dalam kondisi/keadaan yang memerlukan pengobatan untuk meningkatkan jumlah trombosit, misalnya demam berdarah.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian angkak yang mengandung lovastatin pada tikus hiperkolesterolemia tidak mempengaruhi jumlah eritrosit selama masa perlakuan. Pemberian angkak tersebut dapat meningkatkan konsentrasi hemoglobin dan jumlah leukosit, walaupun peningkatan yang terjadi tidak tergantung pada dosis angkak yang diberikan. Pemberian angkak juga menunjukkan adanya peningkatan jumlah trombosit selama masa perlakuan. Peningkatan tersebut (pada tiap kelompok perlakuan) berbeda-beda sesuai dosis angkak yang diberikan. Dosis optimal untuk meningkatkan jumlah trombosit adalah 0,1 g/hari.

TRIANA dan NURHIDAYAT – Pengaruh Angkak terhadap Hiperkolesterolemia

DAFTAR PUSTAKA

- Brown, M.S. and J.L. Goldstein.** 1991. Drugs Used in The Treatment of Hiperlipoproteinemia: Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed.8th. New York: Mc.Graw Hill Book.
- Dahlianti, V.** 2001. Ekstrak Jamur Kuping (*Auricularia polytricha*) sebagai antihiperlipidemia pada tikus putih galur Wistar. [Skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Dalimartha, S.** 2001. 36 Resep Tumbuhan Untuk Menurunkan Kolesterol. Cetakan ke-3. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Departemen Kesehatan RI.** 1991. Petunjuk Pemeriksaan Laboratorium Puskesmas. Jakarta.
- Frandsen, R.** 1992. Anatomy and Physiology of Farm Animal. Terj. B. Sri Gandono dan Koen Draseno. Anatomi Fisiologi Ternak. Edisi ke-4. Yogyakarta: UGM Press.
- Ganiswara, G.S.** 1995. Farmakologi dan Terapi. Ed. Ke-4. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Ganong, W.F.** 1999. Review of Medical Physiology. Terj. Adji Dharma. Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-17. EGC. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran.
- Grundey, S.M.** 1991. Multifactorial Etiology of Hipercholesterolemia: Implication for Prevention of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 1619 – 1635.
- Guyton, A.C.** 1994. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. 7thed. EGC. Jakarta: Penerbit Buku Jakarta.
- Heber, D., I. Yip and J.M. Ashley.** 1999. Cholesterol-lowering Effects of a proprietary Chinese Red-Yeast-Rice Dietary Supplement. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 231-236.
- Kasim, E., S. Astuti and N. Nurhidayat.** 2005. Karakterisasi Pigmen dan Kadar Lovastatin Beberapa Isolat *Monascus purpureus*. *Biodiversitas*. 6(4): 245-247.
- Kasim, E., Y. Kurniawati and N. Nurhidayat.** 2006. Pemanfaatan Isolat Lokal *Monascus purpureus* untuk Menurunkan Kolesterol Darah pada Tikus Putih galur Sprague Dawley. *Biodiversitas*. 7(2): 122-124.
- Ma, J., Y. Li, Q. Ye, J. Li, Y. Hua, D. Ju, D. Zhang, R. Cooper and M. Chang.** 2000. Constituents of Red Yeast Rice, a Traditional Chinese Food and Medicine. *J.Agric.Food Chem.* 48: 5220 – 5225.
- Maoliang, Z. D. Zhenwen and X. Shenmeng.** 2001. Study on Effective Composition of Xuezhikang. *Chinese New Drugs Journal*.
- Schalm, O.W.** 1971. Veterinary Hematology. Departement of Clinic Pathology School of Veterinary Medicine. California: University of California.
- Seeley, R.R., D.S. Trent, and T. Philip.** 2000. Anatomy and Physiology. 7thed. New York: Mc Graw Hill Comp.
- Steinkrauss, K.H.** 1983. Handbook of Indigenous Fermented Foods. New York: New York University Press.
- Suwanto, A.** 1985. Produksi Angkak Sebagai Zat Pewarna Makanan. *Media Teknol. dan Pangan*. 11(2): 8 – 14.
- Takemoto, M., K. Node, H. Nakagami, Y. Liao, M. Grimm, Y. Takemoto, M. Kitakaze and J.K. Liao.** 2001. Statin as Antioxidant therapy for Preventing Cardiac Myocyte Hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 100: 1429-1437.
- Wijaya, A.** 1990. Gangguan Metabolisme Lemak dan Penyakit Jantung Koroner. Jakarta: Prodia.
- Widjajakusuma, R. & S.H.S. Sikar.** 1986. Diktat Kuliah Fisiologi Hewan. Bogor: Institut Pertanian Bogor.