

PENGARUH PEMBERIAN AIR SEDUHAN BERAS YANG DIFERMENTASI OLEH *MONASCUS PURPUREUS* (ANGKAK) TERHADAP PENURUNAN KADAR KOLESTEROL SERUM PADA TIKUS PUTIH

Adhimass Wicaksono, Retno Sintowati, Sa'idatul Fitriyah
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta.

ABSTRACT

The using of plant-based medicine is a popular approach to health care. A study presented by American Hearth Association showing that brown rice can lower cholesterol level in bood serum. To know the benefits of Angkak's steeping water to decrease serum cholesterol levels in mice and determine the effects of Angkak's steeping water to decrease serum cholesterol levels in rats compared with simvastatin. This study used an experimental research design, and using pre and post test control group design, performed in the laboratory of biomedical III FK UMS on November 1, 2012 to date of January 1, 2013. The purposive sampling technique, sampel determinaton using formula Federer by the number of sample of 30 male white rats wistar strain. After the data is collected, analyzed using the Shapiro-Wilk test, ANOVA, LSD, and the unpaired t test. The result of this study demnstrate hypothesis testing using ANOVA test with significant level 95% of the negative control group, the treatment group a dose of 1, 2, and 3, it was found $p < 0,05$ were significantly different meaning. In the test dose of LSD between treatment groups 2 and 3 the value of $p = 0,839$ ($p > 0,05$) wich means no significant difference. In the unpaired T test between the treatment group a dose of 1, 2, and 3 with positive control group were significant difference. The unpaired T test between the treatment group a dose of 1, 2, and 3 with white rice also found significant difference. Conclusion: Angkak's steeping water can lower serum cholesterol levels of white rat as well as the water steeping Angkak has the same effectiveness with simvastatin to decrease serum cholesterol levels of mice.

Keyword: Cholesterol, Angkak

PENDAHULUAN

Kolesterol adalah lemak yang sebagian besar di bentuk oleh tubuh sendiri terutama dalam hati. Kolesterol mempunyai beberapa fungsi untuk tubuh, diantaranya adalah untuk pembentuk hormon seperti hormon estrogen dan progesteron serta sebagai pembentuk asam empedu dan garam empedu. Walaupun kolesterol ini penting untuk pembentuk hormon dan garam empedu, namun jika kadarnya berlebihan di dalam tubuh dapat menimbulkan penyakit-penyakit kardiovaskuler dan penyakit metabolik lainnya (Murray, 2009).

Sintesis kolesterol di hati sebagian di atur oleh makanan. Keseimbangan kolesterol di jaringan dipertahankan antara faktor yang menyebabkan penambahan kolesterol dan faktor yang menyebabkan berkurangnya kolesterol.

Untuk mencapai suatu keseimbangan, aktivasi reseptor kolesterol yang dimodulasi dalam sel haruslah memiliki kadar yang seimbang. Peran penting untuk memodulasi aktivitas LDL dilakukan oleh HDL (*High Density Lipoprotein*), di mana peran dari HDL adalah menyerap kolesterol dari jaringan dan mengendapkannya di bagian tengah partikel (Murray, 2009).

Sebuah studi kasus tahun 2008 membandingkan sekelompok orang dengan kolesterol tinggi yang mengkonsumsi minyak ikan dan beras ragi merah dengan kelompok yang meminum obat simvastatin 40 milligram setiap hari. Kedua kelompok tersebut memperlihatkan adanya penurunan kolesterol (Backer, 2008). Penelitian di *UCLA School Of Medicine* yang melibatkan 83 orang dengan

kadar kolesterol tinggi diberi angkak selama 12 minggu, memberikan hasil berupa penurunan yang signifikan dari kolesterol total dibandingkan dengan mereka yang mengkonsumsi plasebo saja, tetapi HDL kolesterol tidak mengalami penurunan (Haber, 1999).

Beras angkak merah adalah produk fermentasi *Monascus purpureus* dengan beras yang dalam sejarah farmakologi Cina digunakan sebagai pengobatan yang efektif untuk meningkatkan kinerja pencernaan dan merevitalisasi darah (Heber *et. al.*, 1999; Liu *et. al.*, 2006).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa angkak mengandung zat yang mirip dengan obat statin yaitu salah satu zat yang disebut dengan lovastatin (Kasim *et. al.*, 2006). Lovastatin menghambat sintesis kolesterol karena menghambat aktifitas HMGCoA reduktase enzim penentu biosintesis kolesterol. Sifat ini dimanfaatkan sebagai obat untuk program diet, pencegah aterosklerosis, jantung koroner dan stroke. Pemberian lovastatin secara rutin kepada penderita hiperkolesterolemia dapat menurunkan kolesterol darah hingga 30% (Ogbru, 2009).

Kolesterol adalah senyawa lemak kompleks, yang 80 % dihasilkan dari dalam tubuh (organ hati) dan 20 % sisanya dari luar tubuh (zat makanan) untuk bermacam-macam fungsi di dalam tubuh, antara lain membentuk dinding sel. Kolesterol yang berada dalam zat makanan yang kita makan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah. Tetapi, sejauh pemasukan ini seimbang dengan kebutuhan, tubuh kita akan tetap sehat. Kolesterol tidak larut dalam cairan darah, untuk itu agar dapat dikirim ke seluruh tubuh perlu dikemas bersama protein menjadi partikel yang disebut Lipoprotein, yang dapat dianggap sebagai pembawa (kariyer) kolesterol dalam darah. Jumlah kolesterol dalam tubuh tergantung pada jumlah kebutuhan dan jumlah kolesterol dari makanan (Departemen Gizi dan Kesehatan Masyarakat, 2007). Kolesterol berlebih akan menimbulkan masalah, terutama pada pembuluh darah jantung dan otak. Kadar kolesterol darah manusia yang normal adalah

kolesterol total < 200 mg/dl, kolesterol HDL 35 -65 mg/dl, kolesterol LDL < 100 mg/dl, trigliserida < 150 mg/dl, ratio kolesterol total : kolesterol HDL < 5 (Witjaksono, 2009).

Konsentrasi kolesterol tinggi dalam darah atau hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyebab penyakit jantung koroner. Hiperkolesterolemia merupakan hasil dari meningkatnya produksi dan meningkatnya penggunaan LDL yang diketahui disebabkan oleh hiperkolesterolemia familial dan konsumsi diet tinggi kolesterol. Sintesis kolesterol dalam jaringan hati terjadi di dalam hepatosit, dimana faktor penentu dari sintesa kolesterol ini adalah enzim HMG-CoA reduktase. Enzim ini mengubah HMG-CoA menjadi mevalonat-Isopentenyl pyrophosphat - Geranyl pyrophosphate - Farnesyl pyrophosphate - Squalene - Lanosterol - kolesterol. Di dalam hepatosit, kolesterol ini di metabolisme oleh lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) menjadi kolesterol ester, yang nantinya disimpan dalam bentuk lipoprotein dan di ekresikan kedalam darah. Selain itu kolesterol ini bisa juga diekresikan dalam bentuk asam empedu dan sterol, sehingga apabila terjadi kerusakan dari sel-sel hepatosit ini dapat mempengaruhi kadar kolesterol darah (Sylvia, 2005). Hiperkolesterolemia dapat berkembang menjadi aterosklerosis pada pembuluh arteri, berupa penyempitan pembuluh darah, terutama di jantung, otak, ginjal dan mata (Guyton, 2007). Pada otak, aterosklerosis menyebabkan stroke, sedangkan pada jantung menyebabkan penyakit jantung koroner. Hiperkolesterolemia dapat terjadi karena berat badan yang berlebih, hal ini dikarenakan asupan kalori yang tidak seimbang dengan aktivitas tubuh. Selain berat badan yang berlebih, usia juga dapat menjadi faktor resiko hiperkolesterolemia karena akumulasi lemak dalam tubuh akibat fungsi pemecahan lemak menjadi energy sudah menurun. Kurang olah raga, stres emosional, gangguan metabolisme, kelainan genetik, serta diet tinggi kolesterol dan asam lemak jenuh juga menjadi faktor resiko hiperkolesterolemia (Kasim, 2006).

Hiperkolesterolemia terutama fraksi LDL, adalah faktor resiko yang penting untuk terbentuknya aterosklerosis, dan secara luas dipercaya oleh ahli gizi jika diet tinggi lemak

dapat meningkatkan level kolesterol plasma. Beberapa penelitian menerapkan prinsip ini untuk mendapatkan binatang coba yang hiperkolesterol (Murray, 2009).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *eksperimental*, dengan menggunakan *metode pre and post test control group design* (Sastroasmoro dan Ismael, 2006). Subjek uji dalam penelitian ini adalah air seduhan angkak yang akan diberikan pada hewan uji selama 28 hari. Pemberian air seduhan angkak bertujuan untuk mengetahui manfaat angkak terhadap penurunan kadar kolesterol serum. Dalam penelitian ini dibagi 6 kelompok, sehingga berdasarkan rumus Federer dan setiap kelompok minimal 4 ekor pada penelitian ini. Setelah dibagi menjadi enam kelompok, kemudian hewan uji diberikan pakan tinggi kolesterol dan PTU 0,01 selama dua minggu kemudian diukur kadar kolesterolnya. Pembagian kelompok perlakuan adalah kelompok kontrol negatif diberi aquades selama 28 hari berturut-turut, kelompok kontrol

positif diberi simvastatin dengan dosis 0,72 mg/hari kelompok perlakuan I diberi air seduhan angkak dosis 216 mg/KgBB selama 28 hari berturut-turut, kelompok perlakuan II diberi air seduhan angkak dosis 432 mg/KgBB selama 28 hari berturut-turut, kelompok perlakuan III diberi air seduhan angkak dosis 648 mg/KgBB selama 28 hari berturut-turut, dan kelompok perlakuan IV diberi air seduhan beras putih dengan dosis 648 mg/KgBB selama 28 hari. Pengukuran kadar kolesterol dilakukan dengan cara menggunakan alat spektrofotometer. Waktu pengukuran adalah pada saat hewan uji telah melakukan diet tinggi kolesterol untuk pengukuran pertama, setelah itu kadar kolesterol diukur setiap minggunya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil pengukuran untuk masing-masing kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 1, kelompok perlakuan dosis 2, dan kelompok perlakuan dosis 3, dan kelompok beras putih disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran kadar kolesterol serum darah tikus

Kelompok perlakuan	kolesterol awal	kolesterol setelah di induksi	minggu 1	minggu 2	minggu 3	minggu 4
K1	53	67	74	138	176	215
	53	74	121	150	216	258
	44	77	117	136	167	196
	66	78	123	192	238	290
	71	85	106	123	136	144
	62	131	121	58	54	43
K2	81	120	69	60	51	43
	67	98	75	72	67	55
	76	123	88	54	53	38
	67	142	82	78	64	50
	90	101	87	67	59	56
	100	108	98	90	86	80

P1	96	85	85	72	67	64
	94	86	86	70	64	60
	105	121	120	80	56	39
	66	109	75	54	50	42
	65	111	64	45	38	29
P2	106	124	86	67	55	40
	96	95	63	60	60	52
	118	98	92	76	50	47
	117	110	56	53	50	46
	109	108	92	78	60	58
P3	129	108	71	65	55	33
	136	120	73	55	43	37
	119	97	60	52	43	32
	100	97	97	88	68	44
	119	124	122	120	108	107
P4	95	117	110	108	87	84
	103	116	102	98	97	90
	98	98	96	88	74	61

Data yang diperoleh dari pengukuran kadar kolesterol pada serum darah tikus diuji dengan uji statistik. Peneliti melakukan uji normalitas untuk mengetahui apakah data yang diperoleh pada penelitian ini memiliki distribusi yang normal atau tidak. Uji normalitas ini dilakukan untuk mengetahui apakah populasi pada penelitian ini memiliki sebaran data yang normal sehingga sampel yang diambil dapat mencerminkan populasinya. Untuk mengetahui distribusi data penelitian ini menggunakan *Shapiro-Wilk test* sebab sampelnya kurang dari 50.

Data kolesterol awal diuji *One-Way Anova* dengan data kolesterol postinduksi untuk menguji keberhasilan induksi hiperkolesterolemia, dengan syarat *Significancy Test homogeneity of variances* menunjukkan ($p > 0,05$) dengan sebelumnya melakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dengan hasil sebaran data minggu awal dan kelompok post induksi semua kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$). Dari hasil uji *One-Way Anova* antara data kolesterol awal dengan

kadar kolesterol post induksi, didapatkan nilai $p = 0,011$ ($p < 0,05$). Dapat disimpulkan bahwa antara data kolesterol awal dengan data kolesterol post induksi terdapat perbedaan yang bermakna. Hasil ini menunjukkan bahwa induksi hiperkolesterolemia bermakna secara statistik.

Karena data dari kelompok kontrol negatif mengalami kenaikan maka uji statistik dimulai dari kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 1, dosis 2, dosis 3, dan kelompok beras putih yang datanya relatif konstan sehingga dapat menghindari terjadinya bias data. Data dari kelompok kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dosis 3, dan kelompok beras putih akan diuji normalitas. Data kolesterol kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 1, dosis 2, dosis 3, dan kelompok perlakuan dengan beras putih diuji dengan uji analisis *One-Way Anova* untuk melihat awal penurunan kadar kolesterol. Kemudian dilakukan analisis untuk melihat penurunan kadar kolesterol pada masing-masing kelompok perlakuan dengan uji *One-Way Anova*.

Pada uji normalitas distribusi pada kelompok kontrol positif, kelompok dosis 1, dosis 2, dosis 3, dan beras putih didapatkan nilai $p > 0,05$ pada setiap minggu perlakuan. Dapat disimpulkan bahwa semua kelompok memiliki distribusi data yang normal. Kemudian pada *Test homogeneity of variances* didapatkan nilai $p > 0,05$. Dapat disimpulkan bahwa semua kelompok memiliki variansi data yang sama. Maka uji *One-Way Anova* pada dapat dilakukan.

Pada uji *One-Way Anova* didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat dua perbedaan yang bermakna dari kelompok kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dosis 3, dan kelompok beras putih. Untuk melihat perbedaan yang ada, maka dilakukan uji Pos-Hoc LSD.

Pada uji LSD kelompok kontrol positif, didapatkan nilai $p < 0,05$ pada perbandingan tiap minggu perlakuannya, yang dimulai dari perbandingan antara kelompok post induksi dengan minggu I. Dapat disimpulkan bahwa pada kelompok kontrol positif kadar kolesterol telah mengalami penurunan yang bermakna mulai pada minggu pertama perlakuan.

Pada uji LSD kelompok dosis 1, didapatkan nilai $p < 0,05$ yang di mulai dari perbandingan antara kelompok post induksi dengan minggu II. Dapat disimpulkan bahwa pada kelompok dosis 1 kadar kolesterol mulai mengalami penurunan yang bermakna mulai pada minggu kedua perlakuan.

Pada uji LSD kelompok dosis 2, didapatkan nilai $p < 0,05$ yang di mulai dari perbandingan antara kelompok post induksi dengan minggu I. Dapat disimpulka bahwa pada kelompok dosis 2 kadar kolesterol mulai mengalami penurunan yang bermakna mulai pada minggu pertama perlakuan.

Pada uji LSD kelompok dosis 3, didapatkan nilai $p < 0,05$ yang di mulai dari perbandingan antara kelompok post induksi dengan minggu I. Dapat disimpulkan bahwa pada kelompok dosis 3 kadar kolesterol mulai mengalami penurunan yang bermakna mulai pada minggu pertama perlakuan.

Pada uji LSD kelompok beras putih, didapatkan nilai $p < 0,05$ yang di mulai dari perbandingan antara kelompok post induksi dengan minggu III. Dapat disimpulkan bahwa pada kelompok beras putih kadar kolesterol mulai

mengalami penurunan yang bermakna mulai pada minggu ketiga perlakuan.

Pada penelitian ini beras putih digunakan sebagai pembanding. Setelah diketahui bahwa beras putih juga memiliki efek penurunan kadar kolesterol yang terjadi pada minggu ketiga, kemudian data penurunan kolesterol dari minggu ketiga dari beras putih akan dibandingkan dengan data penurunan kadar kolesterol pada minggu ketiga dari kelompok perlakuan kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3. Digunakan uji T tidak berpasangan untuk membandingkan data penurunan kadar kolesterol pada minggu ketiga dari kelompok kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 dengan kelompok beras putih.

Hasil uji T tidak berpasangan data minggu ketiga antara kelompok perlakuan dengan beras putih dengan kelompok kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3, menunjukkan nilai $p > 0,05$. Dapat dsimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari data minggu ketiga antara kelompok beras putih dengan kontrol positif, kelompok beras putih dengan dosis 1, dosis 2, dan dosis 3.

Kelompok positif yang diberikan simvastatin cenderung mengalami penurunan, hal ini sesuai dengan Suyatna (2011) yang menyatakan bahwa simvastatin merupakan agen antihiperlipidemic yang bekerja sebagai penghambat kompetitif Hydroxymethylglutaryl-CoA reduktase yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol.

Mekanisme penurunan kadar kolesterol air rebusan angkak sesuai dengan teori dimana kandungan senyawa monakolin-K yang terdapat pada angkak mampu menurunkan kadar kolesterol melalui mekanisme penghambatan kinerja enzim HMG-CoA reduktase, sehingga laju pembentukan mevalonat yang merupakan prekursor kolesterol dari HMG-CoA akan terhambat, dan unit isoprene yang dihasilkan mevalonat akan menurun, yang membuat pembentukan squalen juga menurun, sehingga akhirnya kadar kolesterol intrasel akan menurun (Wong, 2006). Mekanisme penurunan kolesterol oleh angkak memiliki kesamaan dengansimvastatin sebagai HMG-CoA reduktase inhibitor yang juga menurunkan kadar kolesterol melalui penghambatan mekanisme kerja enzim HMG-CoA reduktase. Obat simvastatin menginduksi peningkatan reseptor LDL (Katzung, 2002). Angkak merupakan bahan alami lebih aman dan lebih murah

dibandingkan dengan obat golongan statin, sehingga dengan mengkonsumsi angkak secara rutin, kadar kolesterol akan terpelihara dalam batas yang aman, dan dapat mencegah resiko penyakit jantung koroner, atherosklerosis dan memelihara kelancaran peredaran darah (Tisnadjaja, 2006).

Beras putih dapat menurunkan kadar kolesterol serum tikus pada minggu ketiga perlakuan. Efek penurunan kolesterol oleh beras putih terjadi lebih lambat dari kelompok kontrol positif, dosis 1, dosis 2, dan dosis 3. Sehingga kelompok perlakuan dengan simvastatin dan angkak dapat menurunkan kadar kolesterol lebih baik daripada beras putih, karena dapat menurunkan kadar kolesterol lebih cepat daripada beras putih.

Dalam 100 gram beras putih, terkandung nutrisi seperti karbohidrat sebesar 81,68 g, protein 6,81 g, lemak 0,55 g, serat 2,8 g, vitamin B1 0,18 mg, B2 0,055 mg, B6 0,824 mg, dan B12 sebesar 7 mg. Kadar karbohidrat merupakan kandungan paling tinggi pada beras putih, sedangkan kadar protein jauh lebih rendah (Dwinaningsih, 2010). Kandungan serat pada beras berpengaruh pada penurunan kolesterol. Menurut Tala (2009) serat menurunkan kadar kolesterol melalui mekanisme pengikatan garam empedu dan kolesterol dalam usus, meningkatkan pengeluaran empedu dalam feses, dan menurunkan aktivitas enzim pencernaan seperti amilase, tripsin, kimotripsin, dan lipase, serta menghasilkan senyawa asam lemak jenuh rantai pendek yang dapat menurunkan sintesis asam lemak dan kolesterol.

Angkak yang merupakan beras hasil fermentasi dari kapang *Monascus purpureus*, warna merah yang dihasilkan dari fermentasi merupakan pigmen dari *Monascus purpureus*. Pigmen merah yang dihasilkan dipengaruhi oleh kandungan vitamin B1, fosfat, dan kalium pada beras. Sedangkan methionin yang terkandung dalam beras, merupakan asam amino esensial bagi biosintesis dari lovastatin. Selain memiliki kandungan nutrisi seperti beras, lovastatin yang memiliki kemampuan untuk menghambat sintesis kolesterol karena menghambat aktifitas HMGCoA reduktase enzim penentu biosintesis kolesterol. Sifat ini dimanfaatkan sebagai obat untuk program diet, pencegah atherosklerosis, jantung koroner dan stroke. Pemberian

lovastatin secara rutin kepada penderita hiperkolesterolemia dapat menurunkan kolesterol darah hingga 30% (Kasim, 2006).

Keterbatasan – Keterbatasan yang penulis temukan sepanjang penelitian ini berlangsung adalah:

1. Pada penelitian ini tidak menggunakan kelompok kontrol dan tidak menggunakan standar kadar kolesterol pada tikus untuk menentukan kenaikan kadar kolesterol tikus setelah di induksi.
2. Pada penelitian ini tidak menggunakan waterbath untuk membuat air rebusan, sehingga metode pembuatan di ubah menjadi seduhan. Pembuatan air rebusan angkak sebaiknya menggunakan waterbath agar suhu dapat dijaga stabil.

SIMPULAN

Air seduhan angkak dosis 216 mg/KgBB, 432 mg/KgBB dan 648 mg/KgBB mempunyai efek terhadap penurunan kadar kolesterol pada serum darah tikus

DAFTAR PUSTAKA

- Departemen Gizi dan Kesehatan Masyarakat, 2007. Gizi dan Kesehatan Masyarakat. Jakarta: PT RajaGrafindo Persada.
- Dwinaningsih, Erna. 2010. Karakteristik Kimia Dan Sensori Tempe Dengan Variasi Bahan Baku Kedelai/Beras Danpenambahan Angkak Serta Variasi Lamafermentasi. <http://www.scribd.com/doc/110402946/Tempe-Angkak> (Di akses pada 13 Februari 2012)
- Guyton, A. C., Hall, J. E. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi 11. Jakarta: EGC
- Heber, D., Yip, I., Ashley, J. M., Elashoff, D. A., Alashoff, R. M., and Go, VL. 1999. Cholesterol-lowering effect of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Chin Nutr* 69(2): 231-6
- Kasim, E., Kurniawati, Y., Nurhidayat N. 2006. *Pemanfaatan Isolat local Monascus Purpureus Untuk Menurunkan Kolesterol Darah Pada Tikus Putih Galur Sprague Dawley*.
- Katzung, Bertram G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Jakarta. EGC
- Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T and Fonnebo V. 2006. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary

- hyperlipidemia : a metaanalysis of randomized controlled trials. *A review of literature. Chinese medicine journal* 1:4.
- Murray, Robert K. 2009. *Biokimia Harper*. Jakarta : EGC
- Ogbru O. 2009. Ed: Marks J. 'Statin', <http://www.medicinet.com> (diakses 20 Mei 2012)
- Sastroasmoro, S and Ismael, S. 2006. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Jakarta: CV Sagung Seto.
- Suyatna, F. D. 2007. *Hipolipidemik*. Dalam: Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Gaya Baru. Hal: 384
- Sylvia A. 2005. Patofisiologi. Editor edisi bahasa indonesia, dr. Huriawati hartanto. EGC. Jakarta
- Tala, Zaimah., 2009. Manfaat Serat Bgi Kesehatan. Departemen Ilmu Gizi. Fakultas kedokteran USU.[http://repository.usu.ac.id / bitstream/.pdf](http://repository.usu.ac.id/bitstream/.pdf) (Diakses pada 12 Februari 2013)
- Tisnadajaja, D., 2006, Bebas Kolesterol dan Demam Berdarah dengan Angkak, Penebar Swadaya, Jakarta, 8-22, 30-54, 63-87.13
- Witjaksono, F. 2009. Bahaya Dari Kolesterol Tinggi. <http://www.indonesiaonline.com>. (Diakses pada tanggal 1 Juni 2012)
- Wong, M., 2006, Red Yeast Rice Extract [http://www.camline.ca/professionalreview =id&ct=clnk&cd=10&gl=id](http://www.camline.ca/professionalreview=id&ct=clnk&cd=10&gl=id) (Diakses pada tanggal 28 Desember 2012)