

UJI AKTIVITAS ANTIKOLESTEROL HASIL FERMENTASI ANGKAK PADA TIKUS GALUR *Sprague Dawley*

*Abdul Rahman Wahid**, *Armiyatin Damayanti*, *Alvi Kusuma Wardani*

D3 Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Mataram

Rahman_apt@yahoo.co.id

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia merupakan suatu kondisi dimana kadar kolesterol dalam darah meningkat dan kadar kolesterol HDL menurun dibawah batas normal. Rendahnya kadar kolesterol HDL dan tingginya kadar kolesterol dapat meningkatkan risiko aterosklerosis. Angkak merupakan produk fermentasi dari beras merah menggunakan kapang *Monascus purpureus*. Angkak mengandung senyawa lovastatin yang berfungsi sebagai antikolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian angkak beras merah terhadap penurunan kadar antikolesterol dengan dosis 15 mg/200gBB, 40 mg/200gBB, dan 65 mg/200gBB pada tikus yang di induksi pakan tinggi kolesterol. Kelompok penelitian dibagi menjadi 6 kelompok. Hasil uji statistik *Post Hoc* menunjukkan bahwa angkak dosis 40 mg/200gBB mampu menurunkan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan tidak berbeda signifikan ($p > 0.05$) terhadap kelompok dosis 15 dan 65 mg/200gBB. Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa dosis angkak 40mg/200gBB dapat menurunkan antikolesterol secara signifikan ($p < 0.05$)

Kata kunci: Antikolesterol, *Monascus purpureus*, lovastatin

ABSTRACT

*Hypercholesterolemia is a condition in which the levels of cholesterol in the blood increases and decreases in HDL cholesterol levels below the normal range. Low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol can increase the risk of atherosclerosis. Angkak is a fermented product from brown rice using mold *Monascus purpureus*. Angkak contains secondary lovastatin which functions as an anti-cholesterol. This study aims to determine the effect of the administration of brown rice Angkak to decreasing LDL levels at a dose of 15 mg/200gBB, 40 mg/200gBB, and 65 mg/200gBB in mice induced by high cholesterol feed. The research group was divided into 6 groups. Post Hoc statistical test results showed that red yeast rice with a dose of 40 mg / 200gBB was able to reduce total cholesterol, LDL, and triglyceride levels compared to the control group, and was not significantly different ($p > 0.05$) against the dose groups 15 and 65 mg / 200gBB. This study can be concluded that the dose of red yeast rice 40mg / 200gBB can reduce anticholesterol significantly ($p < 0.05$).*

Keywords: Anticholesterol, *Monascus purpureus*, Lovastatin .

PENDAHULUAN

Beras merah mengandung serat yang tinggi yang (berperan untuk mencegah penyakit gastrointestinal serta pada penderita diabetes), kandungan vitamin B dan mineral yang tinggi (mencegah beri-beri), kandungan lemak tinggi (sebagai sumber energi), kandungan asam phytat tinggi (sebagai antioksidan, anti kanker, menurunkan serum kolesterol, mencegah penyakit kardiovaskular). Tingginya serat yang terkandung pada beras merah ini membuat banyak peneliti yang meneliti tumbuhan yang secara alami menghasilkan antioksidan dan antikolesterol. Salah satu makanan yang mengandung antioksidan dan antikolesterol adalah angkak.

Angkak merupakan salah satu produk beras terfermentasi dengan menggunakan kapang *Monascus Purpureus*¹. Metabolit yang terbentuk selama proses fermentasi umumnya berupa senyawa- senyawa poliketida, seperti monascin, ankaflavin, rubropuctatin, dan monascorubrin, yang merupakan pigmen warna. Kapang *Monascus*

purpureus yang ditumbuhkan pada beras sebagai substrat dapat menghasilkan pigmen kuning, merah dan orange. Pigmen yang dihasilkan oleh angkak mengandung zat antosianin dari kelompok flavonoid yang mempunyai antioksidan kuat yang dapat meningkatkan daya tahan tubuh². Selain itu, proses fermentasi juga menghasilkan beberapa senyawa metabolit sekunder bentuk poliketida lain, seperti monakolin K yang identik dengan lovastatin atau mevinolin, serta senyawa monakolin lainnya yang berfungsi sebagai antikolesterol³.

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. Hiperkolesterol merupakan hasil dari meningkatnya produksi dan meningkatnya penggunaan LDL yang diketahui disebabkan oleh hiperkolesterolemia familial dan konsumsi diet tinggi kolesterol. Sebuah penelitian menunjukkan

bahwa angkak mengandung zat yang mirip dengan obat statin yaitu salah satu zat yang disebut dengan lovastatin⁴. Pemberian lovastatin secara rutin kepada penderita hiperkolesterolemia dapat menurunkan kolesterol darah hingga 30 %⁵.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ayakan, autoclave, alat pengering (oven), pipet ukur, mikropipet, pro-pipet, HPLC, kertas whatman, evaporator, cawan porselin. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah beras merah, akuades, biakan *Monascus purpureus* dalam PDA miring metanol, asetonitril, aquabidest, dan asam fosfat 0,1%, reagen LDL, reagen trigliserida, reagen kolestrol total, diet kuning telur, buffer natrium karbonat, EDTA, xantin, NBT, bovine serum albumin (BSA).

Diet Tinggi Lemak

Sebelum tikus diberi perlakuan diet tinggi lemak, tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama satu minggu. Diet tinggi lemak yang diberikan

pada penelitian ini adalah diet kuning telur. Diet kuning telur diberikan sebanyak 10 gram secara intermitten kepada tikus.

Produksi Kapang *Monascus purpureus*

Biakan murni *Monascus purpureus* diperbanyak dengan memindahkan kultur kapang tersebut ke dalam beberapa tabung reaksi yang berisi media PDA miring dan diinkubasi selama 5-7 hari. Tahapan ini dilakukan dengan cara mengambil 1 ose kultur bakteri secara aseptis kemudian diinokulasikan ke dalam tabung reaksi.

Pembuatan Suspensi *Monascus purpureus*

Pembuatan suspensi *Monascus purpureus* dilakukan dengan cara 2 ml akuades steril dituangkan ke dalam tabung reaksi berisi media miring dengan biakan murni *Monascus purpureus*, kemudian digojog menggunakan ose untuk melepaskan spora-spora *Monascus purpureus*, selanjutnya dituangkan kedalam Erlenmeyer yang berisi substrat beras merah.

Pembuatan Angkak

Pembuatan angkak dilakukan dengan cara memasukkan 100 gram beras merah rendaman selama 8 jam ke dalam erlenmeyer, kemudian disterilisasi menggunakan autoclave pada suhu 121°C selama 15 menit. Selanjutnya, bahan-bahan tersebut didinginkan hingga mencapai suhu sekitar 36°C. Bahan hasil perendaman kemudian diinokulasi dengan 2 ml suspensi *Monascus purpureus*. Setelah itu, campuran tersebut diaduk hingga rata dan diinkubasi pada suhu 27-32°C selama kurang lebih 14 hari, hingga terbentuknya pigmen merah yang menyelubungi beras yang disebut angkak. Angkak tersebut kemudian dikeringkan dengan alat pengering pada suhu 37°C selama 2 hari. Pengeringan ini bertujuan untuk mengeringkan angkak. Angkak yang sudah kering kemudian dibuat serbuk.

Pengukuran Kadar Kolesterol

a. Pengukuran kadar kolesterol total

Sampel darah ditampung dengan tabung *eppendorf* tub. Disentrifus kecepatan 3000 rpm. Serum darah kemudian ditambahkan larutan pereaksi kolesterol sebanyak 1 ml lalu dicampur dengan vortex. Ukur serapan

pada panjang gelombang 500 nm terhadap blanko. Sebagai blanko digunakan pereaksi kolesterol 1 ml dan aquadest 0,01 ml. Pengukuran serapan standar sama dengan pengukuran serapan kolesterol total, tetapi serum darah diganti dengan standar kolesterol. Kadar kolesterol total dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$C = \frac{A \text{ sampel}}{A \text{ standar}} \times C \text{ s t}$$

Keterangan : C=Kadar kolesterol (mg/dL)

A= Serapan

C St= Kadar kolesterol standar (200 mg/dL)

b. Pengukuran Kadar Trigliserida

Sampel darah ditampung dengan *eppendorf*, Setelah itu darah disentrifuse kecepatan 3000 rpm, Serum yang diperoleh dipipet sebanyak 10 µL, tambahkan larutan pereaksi trigliserida sebanyak 1000 µL divortex, dan ukur serapan pada panjang gelombang 500 nm terhadap blanko. Kadar trigliserida dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$C = \frac{A \text{ sampel}}{A \text{ standar}} \times C \text{ s t}$$

Keterangan : C=Kadar trigliserida (mg/dL)

A= Serapan

C St = Kadar trigliserida standar (200 mg/dL)

c. Pengukuran kadar HDL

dilakukan

Darah ditampung di *Eppendorf* sebanyak 1 mL, kemudian sentrifus selama 20 menit, dengan kecepatan 3000 rpm, serum darah untuk pengaturan kadar kolesterol HDL dengan cara :

1. Pengukuran kadar Kolesterol HDL dengan cara: Pipet serum sebanyak 0,02 ml lalu tambahkan 0,5 ml larutan pengedap, kocok, biarkan 10 menit pada suhu kamar dan sentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 4500 rpm. Ambil 0,01 supernatan masukan kedalam tabung reaksi, tambahkan pereaksi kolesterol sebanyak 1 ml, homogenkan dengan vortex lalu biarkan 20 menit pada suhu kamar dan ukur serapan pada $\lambda = 500$ nm. Hasil serapan yang diperoleh dihitung dengan menggunakan rumus :

$$C = \frac{A \text{ sampel}}{A \text{ standar}} \times C \text{ standar} \left(200 \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)$$

Dimana : C = kadar kolesterol HDL (mg/dL)
A = serapan

2. Pengukuran kadar kolesterol LDL
Untuk mengukur kadar kolesterol – LDL dihitung dengan rumus ⁶ :

$$\text{LDL (mg/dl) kolesterol total} \frac{\text{trigliserida}}{5} - \text{HDL}$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah angkak hasil fermentasi dari beras merah menggunakan kapang *Monascus purpureus*. Proses fermentasi dilakukan di Balai Laboratorium Kesehatan Pengujian dan Kalibrasi (BLKPK) Mataram. Angkak sudah banyak dilaporkan sebagai suatu produk yang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Kemampuan menurunkan kadar kolesterol atau efek hipokolesterolemik tersebut berkaitan dengan keberadaan senyawa monokolin K yang sifatnya mirip dengan lovastatin dan beberapa bentuk monokolin lainnya sebagai bagian dari kandungan angkak. Menurut Irfi Wahyuningrum (2016) pada penelitian sebelumnya mengatakan bahwa penurunan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida yang tinggi terdapat pada angkak hal ini disebabkan bahwa kandungan lovastatin yang terdapat pada angkak mampu menghambat enzim HMG-CoA reductase ⁷.

Penentuan kadar kolesterol total,

trigliserida, HDL, dan LDL darah mencit pada penelitian ini dilakukan dengan metoda enzimatis menggunakan alat spektrofotometer. Reaksi yang terjadi yaitu : enzim kolesterol esterase akan menghidrolisis kolesterol ester menjadi kolesterol bebas dan asam lemak. Enzim kolesterol oksidase akan mengoksidasi kolesterol bebas menjadi kolestenon dan hidrogen peroksida. Selanjutnya hidrogen peroksida akan bereaksi dengan 4-aminoantipirin dan fenol membentuk kompleks quinoneimine yang berwarna merah. Warna yang terbentuk diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Visibel pada λ 500 nm. Reaksi yang terjadi pada penetapan kadar trigliserida adalah dengan terbentuknya senyawa kompleks 4-(p-benzokinon-monoimino) fenazon yang berwarna kuning kecoklatan, yang kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 500 nm. Mekanisme reaksinya adalah sebagai berikut : Trigliserida dengan adanya enzim lipoprotein lipase akan dihidrolisis menjadi gliserol dan asam

lemak. Gliserol dengan adanya adenosin trifosfat (ATP) oleh enzim gliserol kinase dirubah menjadi gliserol-3-*phosphat* dioksidasi oleh enzim gliserol phosphat oksidase menjadi dihidroksiasetonphosphat dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan 4-aminofenazon dan 4-klorofenol membentuk senyawa 4-(p-benzokinon monoimino)-fenazon yang berwarna kuning kecoklatan.

Sebelum perlakuan mencit diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari untuk penyesuaian terhadap lingkungan. Selama proses adaptasi, tikus diamati aktivitasnya maupun kondisi fisiknya setiap hari, yaitu dengan cara menimbang berat badan tikus dan apakah terdapat luka pada hewan. Selama proses adaptasi hingga proses pemberian diet tinggi lemak dan sampai akhir penelitian berat badan tikus menunjukkan kenaikan berat badan, kecuali pada akhir penelitian dimana berat badan tikus setelah diberi perlakuan angkak mengalami penurunan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang

dilakukan oleh Nurmeilis (2015) yang membuktikan selama proses aklimatisasi hingga akhir penelitian berat badan tikus menunjukkan kenaikan setiap harinya'

Sebelum perlakuan, hewan uji dibuat kolestrol selama 5 hari terhadap semua kelompok kecuali kelompok normal dengan cara tikus dibuat hiperkolesterol yang diinduksi dengan pemberian makanan hiperkolesterol menggunakan kuning telur bebek. Makanan hiperkolesterol dengan kuning telur bebek dipilih karena mengandung lemak yang tinggi sehingga dapat meningkatkan

kadar LDL. Prasetyo (2000) menyebutkan bahwa pemberian 10 gram kuning telur secara intermitten kepada tiap tikus terbukti dapat meningkatkan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL serta menurunkan kadar HDL pada tikus. Selanjutnya tikus diberikan simvastatin dosis 0,18 mg dan angkak dengan berbagai dosis yaitu 15 mg/200gBB, 40 mg/200gBB dan 65 mg/200gBB. Kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida serum darah tikus setelah perlakuan dapat dilihat pada Tabel dibawah ini

Tabel 1. Rerata kadar kolesterol total, kadar LDL dan kadar trigliserida

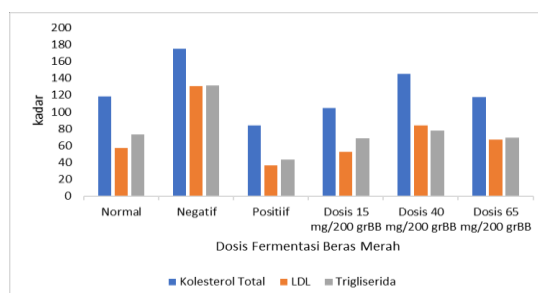
Kelompok Uji	Rata-rata Kadar Kolesterol Total (Mean±SD)	Rata-rata Kadar LDL (Mean±SD)	Rata-rata Kadar Trigliserida (Mean±SD)
Normal	118.43 ±27.68 ^{a,b}	57,45 ± 26,02 ^a	73.05 ± 20.21 ^{b,c}
Negatif	175.29±43.29 ^c	130,74 ± 47,56 ^b	131.14 ± 48.63 ^a
Positif	84.30±13.24 ^a	36,35 ± 15.51 ^c	43.46 ± 9.57 ^c
Dosis 15 mg/200grBB	104.90 ±20.24 ^{a,b}	52,74 ± 21,42 ^a	68.92 ± 16.78 ^{b,c}
Dosis 40 mg/200grBB	144.90±39.90 ^{b,c}	83,66 ± 22,08 ^a	77.84 ± 12.33 ^b
Dosis 65 mg/200grBB	117.45±15.11 ^{a,b}	67,51 ± 15,53 ^a	69.74 ± 4.94 ^{b,c}

Ket: Tanda (a,b dan c) yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan (p>0,05)

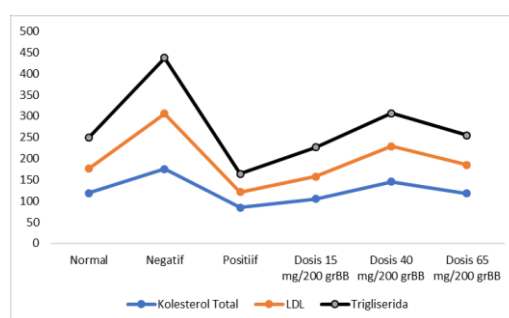
Tabel 2. Rerata penurunan kadar kolesterol total, kadar LDL dan kadar trigliserida

Kelompok Uji	Persentase Penurunan Kadar Kolesterol Total Serum Darah Tikus (%)	Persentase Penurunan Kadar LDL Serum Darah Tikus (%)	Persentase Penurunan Kadar Trigliserida Serum Darah Tikus (%)
Positif	51.90	72,19	66.85
Dosis 15 mg/200grBB	40.15	59,66	47.44
Dosis 40 mg/200grBB	17.33	36,01	40.64
Dosis 65 mg/200grBB	32.99	48.36	46.82

Ket: Tanda (a,b dan c) yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan (p>0,05)



Gambar 1. Rerata kadar aktivitas antikolesterol (kolesterol total, LDL, dan Triglicerida)



Gambar 2. Grafik Rerata kadar aktivitas antikolesterol (Kolesterol total, LDL, dan Triglicerida)

Dari tabel hasil uji kolesterol di atas, menunjukkan bahwa kadar kolesterol total dengan masing-masing tikus pada kelompok *baseline* menunjukkan kategori normal yaitu <200 mg/dL⁸. Hasil analisis *Post Hoc* kelompok *baseline* dengan kelompok negatif terhadap kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$), hal ini disebabkan bahwa pemberian kuning telur sebanyak 10 gram terbukti mampu meningkatkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida.

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa efek flavonoid yang merupakan pigmen dari hasil fermentasi angkak (*Lovastatin*) terhadap penurunan kadar kolesterol total, LDL dan Trigliserida tikus kelompok dosis 15, 40, dan 65 mg/200gBB menunjukkan perbedaan yang cukup signifikan, yang dibuktikan dengan data rerata nilai efek penurunan kadar kolesterol total, LDL, dan Trigliserida terhadap kelompok kontrol (+) (Tabel 1, 2, dan 3).

Pengaruh senyawa flavonoid

terhadap kadar kolesterol total, trigliserida, HDL dan LDL darah tikus putih jantan ini diduga senyawa ini dapat meningkatkan aktifitas enzim lipoprotein lipase yang akan meningkatkan katabolisme VLDL. Menurut M.Brown (2001) VLDL adalah lipoprotein berdensitas sangat rendah yang terdiri dari 60% trigliserida dan 10-15% kolesterol. Dengan adanya enzim lipoprotein lipase, VLDL yang kaya trigliserida ini akan mengalami hidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol. Hasil samping dari penguraian ini berupa kolesterol, fosfolipid, dan apoprotein yang akan dipindahkan ke HDL. Akibatnya kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL akan menurun dan kadar HDL akan meningkat. Kolesterol bentuk HDL akan dibawa ke hati dan kemudian diubah jadi asam empedu yang selanjutnya akan dikeluarkan melalui feses. Dengan demikian akan terjadi penurunan kadar kolesterol total darah hewan uji. Studi literatur menunjukkan bahwa efek antikolesterol flavonoid berhubungan dengan efek antioksidannya. Flavonoid akan

mempengaruhi konsentrasi kolesterol, terutama kadar LDL. Flavonoid akan menghambat oksidasi LDL, sehingga akan menurunkan kemungkinan terjadinya luka di dinding endotelial, sehingga dapat menurunkan resiko arteriosklerosis⁹.

Analisis statistik kelompok positif dengan dosis 15 dan 65 mg/200gBB tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p>0.05$) terhadap penurunan kolesterol total dan trigliserida. Hal ini dapat diartikan dosis 15 dan 65 mg/200gBB memiliki aktivitas antikolesterol yang sama dalam menurunkan kadar kolesterol total, dan trigliserida, akan tetapi, antara kelompok positif dengan dosis 40 mg/200gBB terdapat perbedaan yang signifikan ($p<0.05$), artinya dosis 40 mg/200gBB memiliki aktivitas antikolesterol yang lebih besar dalam menurunkan kadar kolesterol. Menurut Irfi Wahyuningrum (2016) pada penelitian sebelumnya mengatakan bahwa penurunan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida yang tinggi terdapat pada angkak, hal tersebut disebabkan bahwa kandungan

lovastatin yang terdapat pada angkak mampu menghambat enzim HMG-CoA reduktase⁷. Menurut Edijanti Goenarwo pada penelitian sebelumnya mengatakan bahwa pemberian ekstrak angkak dengan dosis 40 mg/200gBB mampu menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida.

Hasil analisis statistik antar kelompok perlakuan dosis 15 mg/200gramBB dengan dosis 40 dan 65 mg/200gramBB tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p>0.05$), artinya bahwa peningkatan dosis tidak memberikan aktivitas antikolesterol yang berbeda signifikan dalam menurunkan kadar trigliserida. Menurut Nurmelis (2015), pada penelitian sebelumnya mengatakan bahwa dosis 250, 500, dan 1000 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan yang signifikan artinya peningkatan dosis tidak memberikan aktivitas yang berbeda. Selanjutnya persentase efek penurunan kadar kolesterol total, LDL, dan Trigliserida darah tikus jantan dengan 3 variasi dosis angkak terhadap kontrol (+) dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Berdasarkan data hasil penurunan kadar kolesterol total pada tikus diketahui bahwa semua kelompok uji dosis simvastatin dan angkak menunjukkan persentase penurunan yang berbeda, namun dosis yang paling efektif menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida yaitu dosis simvastatin 0,18 mg/gBB. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang oleh retnaningsih *et.al* menunjukkan penurunan kadar kolesterol total sebesar 48% dan harini *et.al* menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol total pada pemberian simvastatin 0.18mg/200gBB sebesar 28,8%.

KESIMPULAN

1. Dari hasil penelitian diatas dapat disimpulkan bahwa angkak dengan dosis 15 mg/200GGBB, 40 mg/200gBB, dan 65 mg/200gBB dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida pada tikus.
2. Dilihat dari persentase penurunan dosis diatas dapat dilihat bahwa kelompok positif memiliki

aktivitas antikolesterol yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok dosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada pihak RISTEKDIKTI atas dana hibah yang diberikan kepada kami dalam Program Kreativitas Mahasiswa.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ardiansyah. 2005. Minum angkak menyehatkan. Retrieved January 6, 2019, from www.journal.agric.food
2. Purbani, Enny. 2007. Tiga Bahan Alami Untuk DBD. Jakarta: Penebar Swadaya.
3. Tisnadjaja, D. 2006. Bebas Kolesterol dan Demam Berdarah dengan Angkak. Jakarta: Penebar Swadaya.
4. Kasim, E., Suharna, N., & Nurhidayat, N. 2006. *Kandungan Pigmen dan Lovastatin pada Angkak Beras Merah Kultivar Bah Butong dan BP 1804 IF 9 yang Difermentasi dengan Monascus purpureus*. JMBA.
5. Ogbru, O. (2009). Ed: Marks J. 'Statin'. Retrieved January 5, 2019, from <http://www.medicinet.com>
6. Artiss, J.D and Zak, B. 1997. Measurement of Cholesterol Concentration In : Rifai N., Warnick, G.R., Dominiczak, M.H. Eds. *Hanbook of Lipoprotein Testing* Washington : ACCC Press : 99-114.
7. Adam, John. 2010. *Dislipidemia*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II edisi V. Internal Publishing. Jakarta.
8. Witjaksono, F. 2009. Bahaya Dari Kolesterol Tinggi. Retrieved

January 6, 2019, from <http://www.indonesiaonline.com>

9. Nijveldt, R.J., van Nood, E., van Hoorn, D.E.C., Boelens, P.G., van Norren, K., dan van Leeuwen, P.A.M., 2001, Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications, *AmJClinNutr* 2001 ;74:418–25