B I O D I V E R S I T A S
Volume 7, Nomor 2
Halaman: 123-126

ISSN: 1412-033X
April 2006
DOI: 10.13057/biodiv/d070206

Pemanfaatan Isolat Lokal *Monascus purpureus* untuk Menurunkan Kolesterol Darah pada Tikus Putih Galur *Sprague Dawley*

Use of local isolate of *Monascus purpureus* for reducing blood cholesterol in *Sprague Dawley* rat

ERNAWATI KASIM♥, YETY KURNIAWATI, NOVIK NURHIDAYAT
Bidang Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI), Bogor 16002.

Diterima: 22 Desember 2006. Disetujui: 21 Pebruari 2006.

ABSTRACT

Research using local isolate of *M. purpureus* to reduce the blood cholesterol total on the white rats of *Sprague Dawley* strain had been done. The research proposed was to obtain the best doses of fermented rice contain lovastatin to reduce the blood cholesterol content of the white rats *Sprague Dawley* strain. The research used 42 male rats which was devided into 6 treatments based on the food and fermented rice doses. Each rat was 2 months and 250 gram in weight. The cholesterol food and the standard food given everyday for 20 gram/day/rat. The blood rats was measured the content of cholesterol every seven days for 21 days. The result showed that the lovastatin of the fermented rice could reduce 20,78% the blood cholesterol total of the white rats *Sprague Dawley* strain.
© 2006 Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta

Key words: *Monascus purpureus* , kolesterol, tikus putih galur *Sprague Dawley*.

PENDAHULUAN

Keanekaragaman mikroba Indonesia dan potensinya sebagai penghasil bahan bioaktif belum banyak diungkapkan. Penelitian ini memusatkan pada biodiversitas kapang *Monascus purpureus* sebagai penghasil bahan bioaktif. Studi fisiologi pertumbuhan dan sintesis metabolit sekunder dari isolat-isolat kapang tersebut telah mengungkapkan potensi produksi bahan bioaktif lovastatin 0,2-0,9% (Kasim dkk., 2005). Lovastatin sebagaimana statin pada umumnya sangat penting dalam biomedik (Altieri, 2001), seperti antioksidan untuk pencegahan dan terapi penyakit hipertensi dan jantung (Takemoto *et al*,2001), dan juga dalam terapi rematik, arthritis dan pembentukan tulang (Garrett dan Murray, 2002). Statin juga memperlihatkan potensinya dalam menghambat perkembangan penyakit diabetes (Danesh *et al.*, 2002) dan penyakit degeneratif (Pedrini *et al*., 2005).

Monascus purpureus adalah sejenis kapang yang tidak banyak ditemukan di alam dan umumnya ditemukan di produk makanan misalnya beras (Hawksworth dan Pitt, 1983). Beras yang difermentasi dengan jamur ini akan berwarna merah yang biasanya dikenal dengan nama angkak. Angkak ini biasanya digunakan untuk pewarna dan pengawet makanan seperti daging, ikan, keju, pembuatan minuman anggur beras dan minuman lainnya, karena angkak ini mengandung pigmen (Steinkraus, 1983; Ma *et al.,*2000). Komponen utama dari pigmen ini adalah *rubropunktatin* berwarna merah, *monaskorubin* juga berwarna merah, *monaskin* berwarna kuning, *ankaflavin* juga berwarna kuning*, rubropunktamin* berwarna ungu dan *monaskorubramin* yang juga berwarna ungu (Suwanto, 1985).

Secara alami kapang jenis ini dapat memproduksi senyawa yang dapat menghambat sintesis kolesterol yang disebut lovastatin (Suwanto, 1985) Lovastatin dikenal juga dengan nama monakolin K atau mevinolin. Senyawa ini merupakan obat yang banyak digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah, karena senyawa ini merupakan inhibitor kompetitif bagi enzim *3-hydroxy-methyl-glutaryl Coenzyme A reductase* (HMG CoA reduktase), yaitu enzim yang mengontrol jalur biosintesis kolesterol (Brown dan Goldstein, 1991). Lovastatin merupakan produk metabolit sekunder yang dihasilkan oleh *Monascus* setelah fase stasioner pada pertumbuhan. Pembentukan produk metabolit sekunder ini dihasilkan oleh mikroorganisme sebagai upaya untuk mempertahankan hidup dalam kondisi terbatasnya nutrien. Ciri dari metabolit sekunder ini adalah metabolit tersebut umumnya tidak diproduksi selama fase pertumbuhan cepat (trofofase), tetapi dibentuk selama tahap produksi subsekuen (idiofase)

Kolesterol adalah salah satu lemak tubuh yang berada dalam bentuk bebas dan ester dengan asam lemak. Lemak yang dimakan terdiri atas kolesterol lemak jenuh dan lemak tidak jenuh. Karbohidrat dan lemak tersebut di dalam tubuh akan diproses menjadi suatu senyawa yang disebut asetil koenzim A. Bahan ini akan membentuk beberapa zat penting seperti asam lemak, trigliserida, fosfolipid dan kolesterol, sehingga bila tubuh terlalu banyak asupan makanan yakni melebihi kebutuhan maka jumlah trigliserida dan kolesterol akan meningkat (Dalimartha, 2001).

♥ Alamat korespondensi:
Jl.Ir. H.Juanda 18 Bogor 16002
Tel. +62-251-324006. Fax.: +62-251-325854
e-mail: noviknur@yahoo.com

Kolesterol dalam tubuh diproduksi dalam jumlah yang diperlukan. Hiperkolesterolemia terjadi jika kadar kolesterol melebihi batas normal, dan hal ini dapat menyebabkan aterosklerosis, yaitu penyumbatan pembuluh darah arteri akibat penumpukan di dinding arteri. Jika aterosklerosis ini terjadi di pembuluh darah arteri yang memasok oksigen ke jantung, maka hal ini dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, dan jika pada pembuluh darah yang ke otak akan menyebabkan stroke. Hiperkolesterolemia ini dapat juga terjadi karena beberapa faktor lain, seperti bobot badan, usia, kurang olahraga, stress emosional, gangguan metabolisme, kelainan genetik dan pola makan yang tinggi kadar kolesterol dan lemak jenuh.

Menurut Grundy (1991) mengkonsumsi makanan yang kaya kolesterol dan asam lemak jenuh dapat menekan pembentukan reseptor Low Density Lipoprotein (LDL), sehingga meningkatkan jumlah kolesterol yang beredar di dalam darah. Karena lovastatin dapat digunakan sebagai obat untuk pasien yang menderita resiko tinggi serangan jantung sebagai akibat dari hiperkolesterolemia, sedangkan lovastatin yang beredar di pasaran merupakan produk import maka perlu dicari alternatif untuk memproduksi sendiri lovastatin dari kapang jenis *M. purpureus* lokal. Berdasarkan penelitian terdahulu oleh Kasim *et al.,* (2005), yang meneliti 19 isolat lokal *M. purpureus* sebagai penghasil lovastatin, maka isolat JmbA merupakan isolat penghasil lovastatin tertinggi yakni mencapai 0,92%. Oleh karena itu perlu diuji kemampuannya untuk menurunkan kadar kolesterol darah.

Penelitian ini bertujuan untuk menguji kemampuan lovastatin yang dihasilkan oleh *M.purpureus* JmbA lokal yang berasal dari Jember, untuk menurunkan kadar kolesterol darah tikus percobaan galur *Sprague Dawley.*

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan 42 ekor tikus percobaan galur *Sprague Dawley,* pakan tikus standard, pakan kolesterol 1,5%, biakan murni *M. purpureus*, beras putih, media *Malt Ekstrak Agar*, kit kolesterol, larutan NaCl fisiologis, alkohol, betadin, dan PTU (Propil Tio Urasil).

Pembuatan starter

Suspensi spora dibuat dari biakan murni kapang *M.purpureus* yang berumur 14 hari. Ke dalam satu tabung reaksi yang berisi agar miring yang permukaannya ditumbuhi kapang *M.purpureus* dimasukkan 2,5 mL aquades steril. Permukaan kapang dikikis dengan jarum ose yang steril, sehingga didapatkan suspensi spora. Suspensi spora ini diinokulasikan ke 25 g nasi beras putih yang sudah disterilkan di dalam cawan petri. Cawan petri yang berisi nasi yang sudah diinokulasi ini diinkubasi selama 14 hari pada suhu 27^{o}C-32^{o} C. Nasi yang sudah ditumbuhi kapang *M. purpureus* dipanen dan dikeringkan dalam oven selama satu minggu pada suhu 40^{o}C-45^{o}C. Nasi yang sudah kering tersebut diblender sampai menjadi serbuk. Serbuk ini siap untuk dijadikan starter atau inokulum untuk penelitian selanjutnya.

Pengukuran kadar lovastatin

Nasi dari beras putih dimasukkan ke dalam cawan petri masing-masing 25 g, lalu disterilisasi. Setelah nasi tersebut dingin, diinokulasi masing-masing dengan 2 g serbuk hasil fermentasi, dan diinkubasi pada suhu 27-32^{o}C selama 14 hari. Setelah nasi selesai diinkubasi, dikeringkan di dalam oven dengan suhu 40^{o}-45^{o}C selama satu minggu. Nasi yang sudah kering diblender sampai menjadi serbuk. Dari serbuk ini dapat diketahui kadar lovastatinnya, dengan menggunakan HPLC.

Perlakuan terhadap hewan coba

Dosis normal lovastatin untuk manusia dengan bobot badan lebih kurang 50 kg adalah 20 mg/hari. Untuk tikus dengan bobot badan lebih kurang 250 g, setelah dikonversikan adalah 0,01 g/hari. Ada perlakuan dengan pemberian dosis 10 kali dan 50 kali dari dosis normal yakni 0,1g/hari dan 0,5g/hari. Hewan coba yakni menggunakan 42 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang berumur dua bulan, dengan berat rata-rata 250 g. Metode yang digunakan adalah Rancangan Acak Kelompok, dengan 7 ulangan dan 6 perlakuan (Matjik dan Sumertajaya, 2000). Tikus tersebut diadaptasikan selama dua minggu terhadap makanan dan lingkungannya. Pakan diberikan sebanyak 20 g/hari/ekor sesuai dengan perlakuan. Tikus percobaan dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan masing-masing:

A. Pakan kolesterol + 0,01 g serbuk angkak + 1 mL larutan PTU (propil tiourasil) 0,01%.
B. Pakan kolesterol + 0,1 g serbuk angkak + 1 mL larutan PTU 0,01%.
C. Pakan kolesterol + 0,5 g serbuk angkak + 1 mL larutan PTU 0,01%.
D. Pakan kolesterol + 1 mL larutan PTU 0,01% (kontrol positif).
E. Pakan standar + 1 mL larutan NaCl fisiologis (kontrol negatif).
F. Pakan kolesterol + 1 mL larutan PTU 0,01%, selama 2 minggu, kemudian diberi pakan standar + 0,01 g serbuk angkak.

Pemberian pakan, larutan-larutan dan serbuk angkak tersebut dilakukan setiap hari selama masa percobaan. Pengambilan darah tikus dilakukan setiap 7 hari sekali selama 21 hari.

Pengambilan dan pengukuran kolesterol sampel darah

Sebelum pengambilan sampel darah, tikus dipuasakan selama 16 jam. Darah tikus diambil dengan cara memotong ekor tikus sepanjang kira-kira 3 mm dari ujung ekor tikus. Darah dikumpulkan dalam tabung eppendorf kurang lebih 1 mL, dan dibiarkan selama 30 menit pada suhu kamar. Tabung yang berisi darah tersebut disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1500 rpm. Supernatan yang berisi serum diambil, lalu dimasukkan ke dalam tabung eppendorf yang baru. Serum yang didapat digunakan untuk pengukuran kadar total kolesterol. Kadar total kolesterol ini diukur dengan menggunakan metode CHOD-PAP (Cholesterol Oksidase Phenol Amino Phenazon).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perkembangan bobot badan tikus selama masa percobaan.

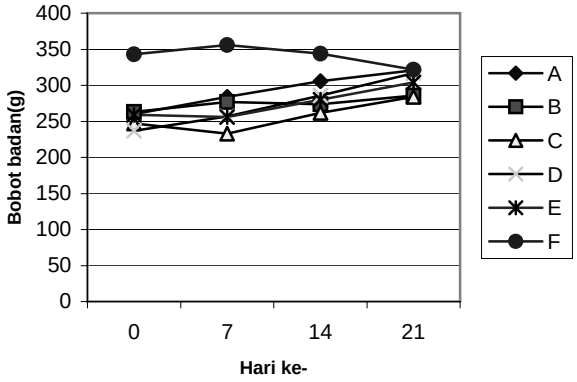
Perkembangan bobot badan tikus selama masa percobaan dapat dilihat di tabel 1 dan gambar 1. Dari 6 perlakuan tikus percobaan (A-F), semua perlakuan menghasilkan kenaikan bobot badan tikus selama masa percobaan. Hardiningsih e*t al*. (2004), menyatakan bahwa pemberian pakan hiperkolesterolemia dapat meningkatkan bobot badan tikus Wistar.

Perlakuan A, yakni tikus yang diberi 0,01 g serbuk angkak mengalami kenaikan bobot badan lebih cepat dibandingkan dengan perlakuan B dan C yang dosis angkaknya lebih tinggi yakni 0,1g dan 0,5g. Perlakuan tikus yang mengalami kenaikan bobot badan paling kecil adalah perlakuan C yakni tikus yang diberi 0,5 g angkak. Hal tersebut mengindikasikan bahwa pemberian angkak pada tikus dapat menekan kenaikan bobot badan tikus. Pada perlakuan F, pemberian serbuk angkak dilakukan setelah

tikus-tikus digemukkan atau setelah dinaikkan kolesterolnya, sehingga bobot badan awalnya lebih besar dibandingkan dengan tikus-tikus dari perlakuan lainnya, lalu diberi 0,01 serbuk angkak. Pemberian serbuk angkak ini dapat menurunkan bobot badan tikus percobaan tersebut.

Tabel 1. Perkembangan bobot badan tikus selama masa percobaan.

Perlakuan	Bobot badan hari ke-(g)			
	0	7	14	21
A	260	284	306	321
B	263	277	274	286
C	247	233	262	284
D	237	257	286	317
E	259	256	280	304
F	343	356	344	322



Gambar 1. Perkembangan bobot badan tikus selama masa percobaan. Keterangan: A: kelompok tikus yang diberi 0,01g serbuk angkak; B: kelompok tikus yang diberi 0,1g serbuk angkak; C: kelompok tikus yang diberi 0,5g serbuk angkak; D: kelompok tikus yang diberi PTU 0,01% (kontrol +); E: kelompok tikus yang diberi larutan fisiologis (kontrol-); F: kelompok tikus yang dinaikan kolesterolnya + 0,01g serbuk angkak.

Kadar kolesterol total

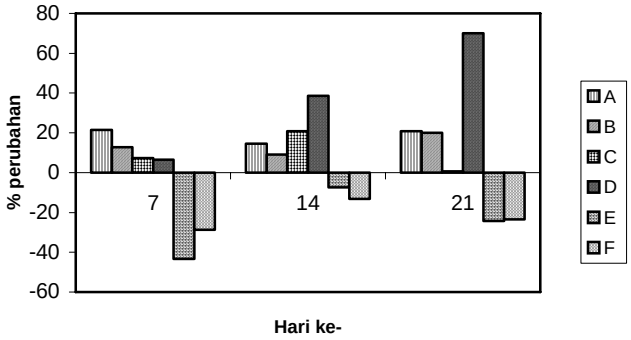
Perubahan kadar kolesterol tikus putih dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 2. Pada perlakuan A, yakni tikus yang diberi 0,01g serbuk angkak mengalami kenaikan kolesterol pada hari ke 7 sebesar 21,54% dibandingkan dengan hari ke 0. Hari ke 14, kolesterol total darah menurun menjadi 14,57%, namun kembali naik menjadi 20,78% pada hari ke 21. Pada perlakuan B, yakni tikus yang diberi 0,1 g serbuk angkak kolesterol total darahnya mengalami penurunan pada hari ke-14 tetapi naik lagi pada hari ke-21. Pada perlakuan C, yakni tikus yang diberi 0,5g serbuk angkak, kandungan kolesterol total naik sampai hari ke 14, yakni mencapai 20,78%, namun pada hari ke 21 turun drastis menjadi 0,60%. Naiknya kolesterol total pada perlakuan A dan B, dapat disebabkan oleh pemberian pakan kolesterol. Hasil penelitian Hardiningsih *et al.,* (2004) menyatakan bahwa pemberian pakan hiperkolesterolemia dapat meningkatkan bobot badan tikus Wistar dan dipicu oleh pemberian PTU, yaitu suatu zat antitiroid yang dapat merusak kelenjar tiroid, sehingga menghambat pembentukan hormon tiroid. Ganong (1995) menyatakan bahwa hormon tiroid ini dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah dengan cara meningkatkan pembentukan reseptor Low Density Lipid (LDL) di hati.

Sampai hari ke 21 pemberian 0,01g angkak mampu menekan kenaikan kolesterol total sebesar 20,78% dibandingkan dengan perlakuan kontrol positif atau perlakuan D. Pada perlakuan B, yakni tikus yang diberi 0,1g angkak juga memperlihatkan penurunan kadar kolesterol pada hari ke 14, tetapi kadar kolesterol kembali naik pada hari ke 21. Bila dibandingkan dengan perlakuan D (kontrol positif), tikus pada perlakuan ini mampu menekan kenaikan kolesterol total sebesar 50,07%. Lain lagi halnya pada perlakuan C yang diberi 0,5g angkak, kadar kolesterolnya mengalami kenaikan pada hari ke 7 dan 14, namun akhirnya turun drastis pada hari ke 21 menjadi 0,60%.

Pada perlakuan F, yakni kelompok tikus yang dinaikkan kolesterolnya sebelum diberi 0,01 g serbuk angkak, terjadi penurunan kadar kolesterol total yang signifikan pada hari ke 21 yaitu sebesar 23,45% dibandingkan dengan hari ke 0. Ternyata dengan pemberian 0,01g serbuk angkak sudah cukup untuk menurunkan konsentrasi kolesterol total darah tikus percobaan.

Tabel 2. Persentase perubahan konsentrasi kolesterol total.

Perlakuan	Perubahan kolesterol (%)		
	7	14	21
A	21,54	14,57	20,78
B	12,76	9,10	20,00
C	7,41	20,78	0,60
D	6,56	38,57	70,07
E	-43,31	-7,33	-24,24
F	-28,65	-13,18	-23,45



Gambar 2. Persentase perubahan konsentrasi kolesterol total. Keterangan: A: kelompok tikus yang diberi 0,01g serbuk angkak; B: kelompok tikus yang diberi 0,1g serbuk angkak; C: kelompok tikus yang diberi 0,5g serbuk angkak; D: kelompok tikus yang diberi PTU 0,01% (kontrol +); E: kelompok tikus yang diberi larutan fisiologis (kontrol-); F: kelompok tikus yang dinaikan kolesterolnya + 0,01g serbuk angkak.

Dari Gambar 2 dapat dilihat bahwa pemberian serbuk angkak yakni perlakuan c dengan serbuk angkak 0,5 g dapat menurunkan kadar kolesterol tertinggi pada hari ke 21 yakni sebesar 0,60%, dibandingkan perlakuan a dan b. Dibandingkan dengan perlakuan d (kontrol positif) yakni yang tidak diberi serbuk angkak, persentase konsentrasi kolesterol menaik secara drastis, dari 6,56% pada hari ke 7 sampai mencapai 70% pada hari ke 21.

Pada perlakuan F terjadi penurunan kolesterol sebesar 28,65% pada hari ke 7 kemudian pada hari ke 14 mengalami peningkatan, kemungkinan disebabkan tikus mulai beradaptasi dengan pemberian serbuk angkak. Pada hari ke 21 terjadi penurunan lagi menjadi 23,45%. Hal ini diduga karena serbuk angkak yang mengandung lovastatin mampu menurunkan kadar kolesterol tikus. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian serbuk angkak dapat menurunkan kolesterol. Voet *et al.* (1999) mengatakan bahwa penurunan kolesterol terjadi karena lovastatin dalam serbuk angkak dapat berkompetisi dengan HMG CoA untuk

berikatan dengan enzim HMG CoA reduktase. Bila jumlah lovastatin cukup besar untuk berikatan dengan HMG CoA reduktase maka asam mevalonat yang merupakan senyawa dalam sintesis kolesterol tidak akan terbentuk sehingga pembentukan kolesterol menjadi terhambat. Pemberian lovastatin secara rutin kepada penderita hiperkolesterolemia dapat menurunkan kadar kolesterol darah hingga 30%.

Asam askorbat dapat menurunkan kolesterol dengan cara meningkatkan pembuangan kolesterol dengan mensintesisnya menjadi asam empedu. Penelitian terdahulu Hotimah (2003) menyatakan bahwa asam askorbat mampu menekan kenaikan kolesterol sebesar 25,41% dibandingkan dengan kontrol positif.

KESIMPULAN

Pemberian serbuk angkak pada tikus putih galur *Sprague Dawley* dapat menekan kenaikan bobot badan tikus, meskipun diberi pakan hiperkolesterolemia. Tikus yang diberi serbuk angkak mampu menekan kenaikan kadar kolesterol total darah sebesar 20,78% dibandingkan dengan perlakuan kontrol positif. Serbuk angkak dengan kandungan lovastatin mampu menurunkan kadar kolesterol total darah tikus putih galur *Sprague Dawley*. Lovastatin yang dihasilkan oleh kapang *M. purpureus* JmbA dapat digunakan sebagai alternatif untuk obat penurun kadar kolesterol pada penderita hiperkolesterolemia.

DAFTAR PUSTAKA

Altieri, D.C. 2001. Statin benefit begin to sprout. *Journal of Clinical Investigation*. 108: 365-366.

Brown, M.S. and J.L. Goldstein. 1991. *Drugs Used in The Treatment of Hiperlipoproteinemia. Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edition. New York: Mc.Graw Hill Book.

Dalimartha, S. 2001. *36 Resep Tumbuhan Untuk Menurunkan Kolesterol*. Jakarta. Penebar Swadaya.

Danesh, F.R., M.M. Sadeghi, N. Amro, C. Phillips, L. Zeng, S. Lin, A. Sahai and Y.S. Kanwar. 2002. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose induced proliferation of mesangial cell via modulation of Rho GTPase/p21` signaling pathway: Implication for diabetic nephropathy. *Proceeding National Academic of Sciences*. 99 (12): 8301-8305.

Endo, A. 1979. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by *a* **Monascus** species*. Journal of Antibiotics*. 32: 852-854.

Ganong, W.F. 1995. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-17. Penerjemah Widjajakusumah, M. Dj. Jakarta: EGC.

Garrett, R. and G.R. Murray. 2002. The role of statin as potential targets for bone formation. *Arthritis Research.* 4: 237-240.

Grundy,S.M. 1991. Multifactorial etiology of hipercholesterolemia: implication for prevention of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 11: 1619-1635.

Hardiningsih, R. R.N.R. Napitupulu, T. Yulinery, E.Triana, E. Kasim, dan N. Nurhidayat. 2004. Pengaruh pemberian pakan hiperkolesterolemia terhadap bobot badan tikus putih wistar yang diberi bakteri asam laktat. *Seminar Pertemuan Ilmiah Tahunan Perhimpunan Mikrobiologi Indonesia.* Semarang, 27-28 Agustus 2004.

Hawksworth, D.L. and J.D. Pitt. 1983. A New Taxonomy for **Monascus** sp. based on cultural and microscopical characters. *Australian Journal of Botany* 34: 51-61

Heber, D., I. Yip, and J.M. Ashley. 1999. Cholesterol- lowering effects of a propietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement*. American Journal of Chemical Nutritions.* 69: 231-236.

Hotimah, B. 2003. *Efek Pemberian Minuman Benalu Teh Terfermentasi* **Scurrula artropurpurea** *(Bl.) Danso oleh Konsorsium* **Acetobacter-Saccharomyces**. [Skripsi]. Bogor: Jurusan Kimia FMIPA IPB Bogor.

Kasim, E., S. Astuti, and N. Nurhidayat 2005. Karakterisasi pigmen dan kadar lovastatin beberapa isolat **Monascus purpureus.** *Biodiversitas* (6) 4: 245-247.

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. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 48: 5220-5225.

Matjik, M. and M. Sumartajaya. 2000. *Rancangan Percobaan.* Bogor: IPB Press.

Pedrini, S., T.L. Carter, G. Prendergast, S. Petanceska, M.E. Erlich, and S. Gandy. 2005. Modulation of statin activated shedding of Alzheimer APP ectodomain by ROCK. *Public Library of Science [PloS] Medicine* 2(1): e18. medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020018.

Steinkrauss, K.H. 1983. *Handbook of Indigenous Fermented Foods*. New York: University Press.

Suwanto, A. 1985. Produksi angkak sebagai zat pewarna makanan. *Media Teknologi dan Pangan* 11 (2): 8-14.

Takemoto, M., K. Node, H. Nakagami, and Y. Liao. 2001. Statins as antioxidant theraphy for preventing cardiac myocete hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation* 1008: 1429-1437.

Voet, D., J.G. Voet, and C.W. Pratt. 1999. *Fundamentals of Biochemistry*. Brisbane: John Willey and Sons.