

Pengaruh Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Dan Kadar Trigliserida Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Dengan Induksi Dislipidemia

Jhouharotul Faradisah¹, Diah Purwaningsari², A. Sareh Arjono Tjandra³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl. Arif Rahman Hakim, Surabaya, Jawa Timur, 60111
E-mail: jhouharotulfaradisah@gmail.com

²Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl. Arif Rahman Hakim, Surabaya, Jawa Timur, 60111
E-mail: -

³Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah Surabaya, Jl. Arif Rahman Hakim, Surabaya, Jawa Timur, 60111
E-mail: -

Abstract— Dyslipidemia is an abnormal lipid metabolism which may cause fat degeneration on hepatocytes cells and elevated triglyceride serum level. Dyslipidemia can be prevented by the consumption of high antioxidant food. Noni (*Morinda citrifolia*) contains many antioxidant such as flavanoid, kuersetin, tannin, and saponin, which are able to prohibit the elevation of ROS. This research is aimed to find out the effect of noni (*Morinda citrifolia*) extract in reducing the number of hepatocyte's cells with fat degeneration and decreasing the triglyceride level which is elevated due to high cholesterol diet induction. In this study white rats divided randomly into 4 groups, control group (K-), high cholesterol diet induced group (K+), high cholesterol diet induced with 100 mg/Kg BW noni extract group (P1), high cholesterol diet induced with 200 mg/Kg BW noni extract group (P2). The result shows that noni extract with dose 100 mg/Kg BW and 200 mg/Kg BW can reduce the number of hepatocytes cells with fat degeneration ($p=0,026$ and $p=0,027$) and decrease the level of triglyceride serum ($p=0,036$ and $p=0,010$). The conclusion is noni extract with dose 100 mg/KgBW reduces effectively the number of hepatocyte's cells with fat degeneration and decreases the level of triglyceride serum which increase because of high cholesterol diet.

Keywords—: *Morinda c*; Liver Histopathology; Trigliseride; Dislipidemi; Antioxidant; ROS.

I. PENDAHULUAN

Dislipidemia merupakan suatu kelainan metabolisme lipid yang biasanya ditandai dengan adanya peningkatan serta penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar Kolesterol Total, LDL, Trigliserida, serta adanya penurunan HDL (Dorland et al., 2010). Studi menyatakan bahwa dislipidemia berkaitan dengan penyakit jantung koroner, stroke, kolestiasis serta fatty liver. Dislipidemia telah terbukti memiliki peranan dalam mengganggu dan mengubah struktur pembuluh darah sehingga dapat mengganggu fungsi endotel dan menyebabkan lesi, plak, oklusi, dan emboli (Stapleton A. et al., 2010).

Peningkatan lipid dapat menyebabkan adanya perubahan sel pada hepar karena fungsi hepar dan kadar kolesterol itu saling berhubungan dimana fungsi utama dari hepar adalah untuk menghasilkan cairan empedu, yang membantu mencerna lemak dan memproses metabolisme kolesterol. Jika kadar kolesterol terlalu tinggi maka hepar tidak bisa memprosesnya maka akan terjadilah fatty liver.

Prevalensi dislipidemia di Indonesia masih cukup tinggi. Laporan dinas kesehatan menunjukkan bahwa prevalensi Kolesterol Total sebesar 44,9%, LDL 73,1%, dan HDL 35%. Pada tahun 2013 proporsi penduduk Indonesia dengan kadar Kolesterol Total diatas normal lebih tinggi pada perempuan (39,6%) dibandingkan laki-laki (30%) dan di daerah perkotaan lebih tinggi dari pada daerah pedesaan (Depkes RI, 2013). Dislipidemia dapat terjadi karena genetik serta gaya hidup yang tidak sehat, mulai dari pola makan yang tidak seimbang sampai kurangnya aktivitas olahraga. Kadar Kolesterol yang tinggi dapat disebabkan oleh sintesis Kolesterol dan penyerapan kolesterol yang tinggi dan konsumsi makanan yang tinggi lemak dan karbohidrat (Hernawati, 2013).

Sebagian besar penduduk di negara Asia, Afrika, dan Amerika lebih sering menggunakan obat tradisional sebagai pendamping obat medis. WHO juga telah merekomendasikan penggunaan obat tradisional karena lebih aman dibandingkan dengan medis sebagai pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan, dan pengobatan degeneratif (WHO, 2016).

Salah satu tanaman yang banyak digunakan saat ini untuk pengobatan tradisional adalah buah mengkudu (*Morinda citrifolia*). Sejak lama buah *M. Citrifolia* di kenal dan digunakan sebagai tanaman yang berkhasiat untuk menyembuhkan beberapa penyakit karena memiliki aktivitas antioksidan (flavonoid) yang menyebabkan penurunan kadar Kolesterol Total, Trigliserida secara signifikan, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan peningkatan *High Density Lipoprotein* (HDL) (Manduk, 2010).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin meneliti lebih lanjut pengaruh ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang mengandung berbagai senyawa penting, antara lain flavonoid dalam ekstrak buah mengkudu, yang diharapkan mempunyai efek antioksidan sehingga dapat dilakukan penelitian untuk mengetahui efek antioksidan ekstrak buah mengkudu pada hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dan propiltiourasil.

II. MATERI DAN METODE

A. Materi

Peralatan yang digunakan untuk penelitian ini meliputi: Timbangan hewan, kandang tikus, sekam, spuit, tabung serologis, spektrofotometer, mikroskop cahaya, layar monitor, sarung tangan, cover glass, object glass, blok besi.

Bahan yang digunakan penelitian ini adalah parafin, alkohol, xyxol, Buffer Neutral Formalin, perwarna (Haematoksilin-Eosin), diet tinggi lemak (minyak babi), Ekstrak mengkudu, CMC- NA 10%, hewan coba.

Tikus yang digunakan adalah tikus (*Rattus Norvegicus*) galur wistar jantan, usia 12-16 minggu, berat badan 150-200 gram, diperoleh dari Laboratorium Biokima Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya.

Hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok yaitu: (K-) kelompok dengan pakan standart, (K+) kelompok yang di beri diet tinggi lemak, (P1) kelompok diberi diet tinggi lemak dan ekstrak mengkudu 100 mg/KgBB, (P2) kelompok diberi diet tinggi lemak dan ekstrak mengkudu 200 mg/KgBB.

B. Metode

1. Pembuatan tikus dislipidemia

Tikus pada kelompok (k+), (P1), dan (P2) diberikan diet tinggi lemak secara oral dengan menggunakan sonde lambung selama 14 hari. Diet tinggi lemak dengan pakan standard dan tambahan pemberian minyak babi 10%.

2. Pembuatan ekstrak mengkudu

Larutan ekstrak yang terbuat dari buah mengkudu yang di kupas, diiris lalu di keringkan dan di blender menjadi serbuk kemudian direndam dengan etanol 70% dan diambil filtratnya.

3. Gambaran histopatologi hepar

Gambaran mikroskopis hepar yang diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali menggunakan pewarnaan hematoksilin dan eosin (HE). Gambaran tersebut diukur dengan menggunakan perhitungan derajat perlemakan hepar metode brunt EM dimana pengamatan yang dilakukan dalam 10 lapangan pandang sebagai berikut: skor 1 (degenerasi lemak < 30%), skor 2 (degenerasi lemak 30%-60%), skor 3 (degenerasi lemak >60%).

4. Kadar trigliserida

Tikus yang dipuasakan selama 12 jam, dan dikorbankan pada hari ke 29 dalam satuan milligram/desiliter (mg/dl) yang diukur di laboratorium.

5. Analisis Data

Cara analisis data pada penelitian ini menggunakan program SPSS 25. Untuk melihat perbedaan bermakna dari derajat histopatologi hepar pada kelompok tikus yang diberi perlakuan dan kontrol, maka dari itu digunakan uji statistik Kruskal-Wallis. Selanjutnya dilakukan uji perbedaan derajat steatohepatitis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan menggunakan uji Mann-Whitney U. Derajat kemaknaan yang digunakan adalah $\alpha=0,05$.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pengaruh Ekstrak Mengkudu (*Morinda citrifolia*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Hewan Model Tikus (*Rattus norvegicus*) Dislipidemia

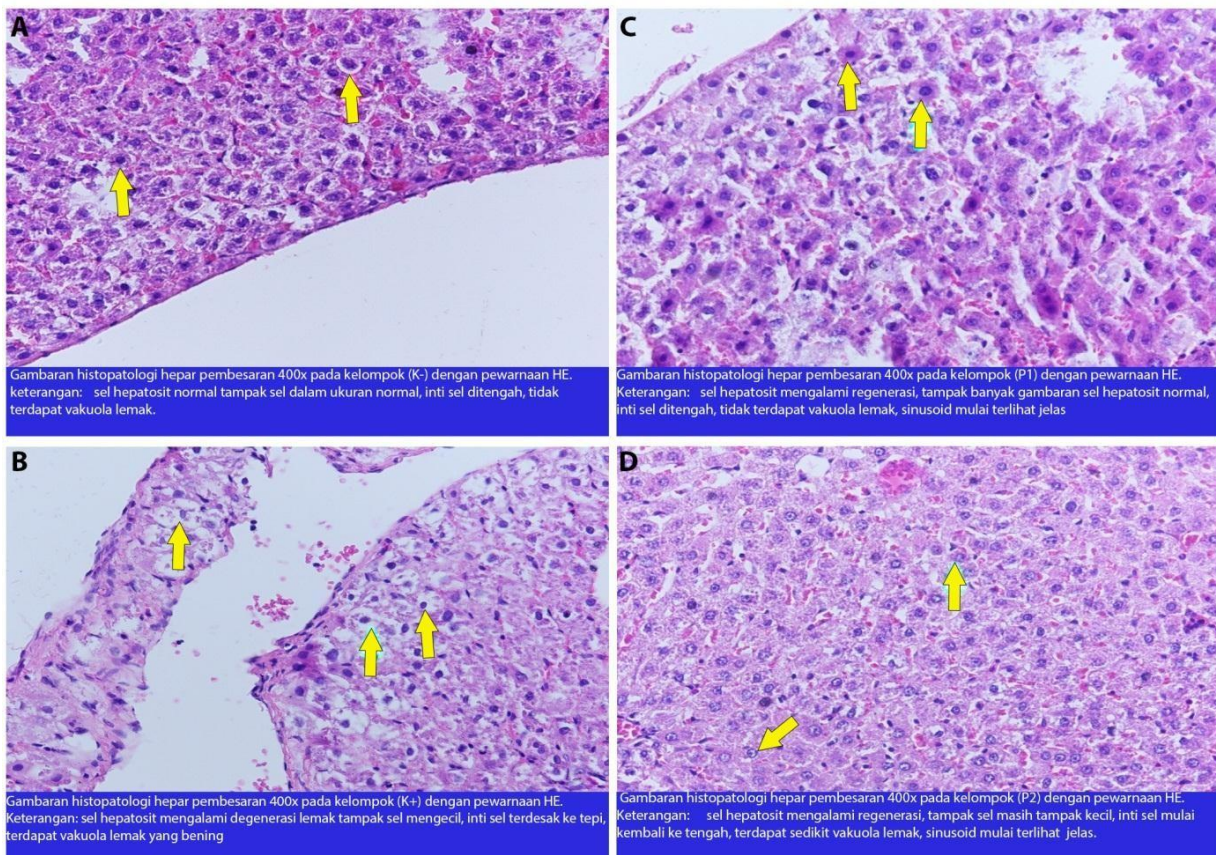
Hasil penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap gambaran histopatologi hepar disajikan pada tabel 1. Gambaran histopatologi hepar pada kelompok (K+) lebih banyak mengalami degenerasi lemak yaitu $2,83 \pm 0,167$, dibandingkan dengan kelompok (K-) $1,50 \pm 0,224$. Dan tabel perbandingan dari masing-masing kelompok disajikan pada tabel 2. dan gambar 1.

Tabel 1. Rerata gambaran histopatologi hepar

Kelompok	Rerata gambaran histopatologi hepar
K-	$1,50 \pm 0,224$
K+	$2,83 \pm 0,167$
P1	$2,00 \pm 0,258$
P2	$2,17 \pm 0,167$

Tabel 2. Perbandingan masing-masing kelompok

Kelompok	Mann-Whitney (p)
K(-) dan K(+)	0,005*
K(-) dan P1	0,171
K(-) dan P2	0,043*
K(+) dan P1	0,026*
K(+) dan P2	0,027*
P1 dan P2	0,598



Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar tikus putih dengan pewarnaan HE (pembesaran 400x): A (kelompok K-), B (kelompok K+), C (kelompok P1), dan D (kelompok P2).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shoeb et al. pada tahun 2011 menyebutkan bahwa diet tinggi lemak bisa menginduksi disfungsi endotel dan meningkatkan stress oksidatif dengan meningkatkan ROS seperti Elk-1 dan P- CREB. Stress oksidatif yang diinduksi diet tinggi lemak dapat meningkatkan LDL, Trigliserida yang mana memainkan peran dalam atherogenesis dan fatty liver. Pemberian ekstrak mengkudu 50 mg/Kg BB pada kelompok yang telah diinduksi diet tinggi lemak menunjukkan adanya infiltrasi kronis pada lobular normal, dan pada kelompok yang diinduksi diet tinggi lemak yang diberi ekstrak mengkudu 100 mg/Kg BB menunjukkan perubahan penurunan lemak moderat. Hal Ini terjadi karena adanya antioksidan yang kuat dari ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) mengandung konstituen aktif (flavonoid, moridolin, isoprenin, asam ursolat) yang merupakan komponen penting dalam memerangi stress oksidatif.

Penelitian Lin, et al., pada tahun 2017 menyatakan bahwa thioacetamide (TAA) merupakan agen hepatotoksik yang bila di pakai dalam jangka pendek akan menyebabkan nekrosis hepar sentrilobular, sedangkan bila dipakai dalam waktu yang lama akan menyebabkan fibrosis dan sirosis. Stress oksidatif berkontribusi pada munculnya fibrosis liver oleh TAA dan ROS adalah salah satu dari faktor penting dalam fibrogenesis steatohepatitis. Pengobatan dengan ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) dosis 7.25 ml/Kg menunjukkan adanya regenerasi sel hepatosit. Hal ini karena mengkudu mengandung antioksidan (flavonoid, glikosida, pitosterol, pottasium) yang melindungi hepatosit. Selain sebagai antioksidan ekstrak mengkudu juga dapat dipakai untuk antiinflamasi.

Pada penelitian Nowicki, et al., pada tahun 2008 menyebutkan bahwa diinduksi CCl_4 0,25 ml/Kg pada tikus dapat menyebabkan adanya degenerasi lemak hepar seperti adanya sel ballooning, sel nekrotik disebelah vena centralis. Hal itu dikarenakan CCl_4 adalah zat hepatotoksik dan menyebabkan peroksidasi lipid. Akumulasi lemak umumnya dimulai dari daerah portal yang meluas menuju vena sentralis. Pemberian ekstrak mengkudu yang telah diinduksi CCl_4 menunjukkan adanya regenerasi jumlah sel hepatosit karena ekstrak mengkudu 10% mengandung antioksidan yang mana mekanisme antioksidan seperti flavonoid menurunkan kolesterol plasma dengan menghambat absorpsi kolesterol dalam usus dan dapat mencegah peristiwa oksidatif patologi radikal bebas.

Penelitian ini sejalan dengan 3 penelitian diatas bahwa induksi diet tinggi lemak dapat menyebabkan adanya degenerasi lemak hepar yang mana pada (K+) adanya peningkatan yang signifikan yaitu ($p=0,005$) bila dibandingkan dengan kelompok (K-). Hal ini disebabkan karena pemberian diet tinggi lemak akan menyebabkan dislipidemia yang berkepanjangan dan dapat menyebabkan respon vaskular dan fatty liver yaitu reaksi inflamasi pembuluh darah dan sel hepatosit, peningkatan kadar Kolesterol Total, Triglisierida, LDL Kolesterol serta penurunan kadar HDL Kolesterol. Molekul- molekul protein dari lipoprotein tersebut akan mengalami modifikasi karena proses oksidasi, glikosilasi dan glikosidasi dengan hasil akhir akan terjadi peningkatan pembentukan spesies oksigen radikal (ROS) dan stress oksidatif. Pada keadaan hiperlipidemia dapat membuat keadaan histologis menjadi patologis yaitu terjadi suatu inflamasi atau bahkan penumpukan lemak pada sel hepatosit pada hepar. Pengobatan dengan ekstrak mengkudu terbukti dapat menurunkan jumlah sel hepatosit yang mengalami degenerasi lemak dimana pada kelompok (K+) dan (P1) didapat kan ($p=0,026$) sedangkan pada kelompok (K+) dan (P2) didapatkan ($p=0,027$). Hal ini karena mengkudu (*Morinda citrifolia*) mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi yang diperlukan untuk menghambat senyawa spesies oksigen reaktif ROS dan juga radikal bebas yang berperan pada pembentukan arterosklerosis. Pemberian ekstrak mengkudu dosis 100 mg/Kg BB menyebabkan penurunan jumlah sel hepatosit yang mengalami degenerasi lemak dan jumlahnya mendekati kondisi normal. Sedangkan dengan dosis 200 mg/Kg BB dapat menurunkan jumlah sel hepatosit yang mengalami degenerasi lemak tetapi penurunannya belum mendekati kondisi normal. Maka pemberian ekstrak mengkudu dosis 100 mg/Kg BB pada tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak lebih efektif daripada dosis 200 mg/Kg BB.

B. Pengaruh Ekstrak Mengkudu (*Morinda Citrifolia*) Terhadap Kadar Serum Triglisierida Hewan Model Tikus (*Rattus Norvegicus*) Dislipidemia

Hasil penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap kadar triglisierida disajikan pada tabel 3.

Kadar triglisierida pada kelompok (K+) lebih tinggi yaitu $87,50 \pm 7,478$, dibandingkan dengan kelompok (K-) $49,50 \pm 2,446$. Dan tabel perbandingan dari masing-masing kelompok disajikan pada tabel 4.

Tabel 3. Rerata kadar triglisierida

Kelompok	Rerata kadar triglisierida
K-	$49,50 \pm 2,446$
K+	$87,50 \pm 7,478$
P1	$58,67 \pm 10,629$
P2	$50,27 \pm 6,353$

Tabel 4. Perbandingan masing-masing kelompok

Kelompok	Mann-Whitney (p)
K(-) dan K(+)	0,004*
K(-) dan P1	0,748
K(-) dan P2	0,378
K(+) dan P1	0,036*
K(+) dan P2	0,010*
P1 dan P2	0,749

Penelitian yang dilakukan oleh Mandukhail, et al., pada tahun 2010 menyebutkan induksi diet tinggi lemak dengan asam folat dapat meningkatkan LDL, Triglisierida, Kolesterol total, dan penurunan HDL dengan meningkatkan penyerapan sekresi usus dan menurunkan katabolisme kolesterol. Pengobatan dengan ekstrak mengkudu 100 mg/Kg BB dapat menurunkan secara signifikan kadar serum Triglisierida. Flavonoid dianggap sebagai indikator antioksidan yang menyebabkan penurunan ROS dan stress oksidatif.

Penelitian yang dilakukan oleh Wang et al., pada tahun 2012 menyebutkan bahwa asap rokok diketahui dapat memicu radikal bebas yang menyebabkan kerusakan oksidatif dengan meningkatkan leukosit polimorfonuklear, peroksidasi lipid, ROS sehingga

memicu terjadinya peningkatan LDL, Trigliserida, Kolesterol total. Terapi ekstrak mengkudu dengan 2 dosis berbeda yang dapat mengurangi stress oksidatif, radikal bebas dan peroksidasi lipid pada perokok yaitu mengkudu 29,5 ml dan 118 ml. Dosis yang lebih efektif adalah 29,5ml. Hal ini menunjukkan ekstrak mengkudu yang merupakan sumber antioksidan (flavonoid, scopoletin, moridolin).

Penelitian Shoeb et al. pada tahun 2011 mengatakan bahwa diet tinggi lemak dapat menginduksi disfungsi endotel, yang dapat meningkatkan stress oksidatif dengan meningkatkan ROS seperti Elk-1 dan P-CREB. Stress oksidatif yang diinduksi diet tinggi lemak dapat meningkatkan LDL, Trigliserida, Kolesterol total dan menurunkan HDL. Pemberian ekstrak mengkudu dengan dosis 50 mg/Kg BB dan 100 mg/kg BB dapat menurunkan Trigliserida, dimana dosis yang lebih efektif untuk menurunkan trigliserida yaitu 100 mg/Kg BB. Hal itu merupakan sebuah bukti bahwa ekstrak mengkudu mengandung antioksidan kuat seperti flavonoid yang dapat menghambat peningkatan ROS dan stress oksidatif.

Pengukuran kadar serum trigliserida pada penelitian ini sejalan dengan 3 penelitian diatas dimana terdapat peningkatan kadar trigliserida kelompok pada (K+) dibandingkan dengan kelompok (K-) yaitu ($p=0,004$). Pemberian diet tinggi kolesterol pada kelompok (K+) dapat menginduksi terjadinya peningkatan kilomikron dalam plasma. Pada kondisi normal lemak yang berasal dari makanan akan mengalami proses pencernaan di dalam usus menjadi asam lemak bebas, trigliserida, fosfolipid dan kolesterol yang diserap dalam bentuk kilomikron. Sedangkan Penurunan kadar trigliserida darah dari kelompok (K+) dan (P1) yaitu ($p=0,036$) sedangkan (K+) dan (P2) yaitu ($p=0,010$). Hal ini dapat terjadi akibat peningkatan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL), ini dikarenakan efek dari antioksidan (Flavonoid, saponin dan tanin) terdapat pada ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) yang bekerja dengan menghambat terjadinya radikal bebas. Aktivitas enzim LPL yang meningkat akan menyebabkan trigliserida dalam kilomikron dapat di hidrolisis menjadi asam lemak bebas dan disimpan dalam jaringan adiposa. Pemberian ekstrak mengkudu dosis 100 mg/ Kg BB menyebabkan penurunan kadar serum trigliserida mendekati kondisi normal. Sedangkan dengan dosis 200 mg/Kg BB dapat menurunkan kadar serum trigliserida namun penurunannya belum mendekati kondisi normal. Maka pemberian ekstrak mengkudu dosis 100 mg/Kg BB pada tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak lebih efektif dari pada dosis 200 mg/Kg BB.

IV. KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak mengkudu (*Morinda citrifolia*) dosis 100 mg/Kg BB merupakan dosis optimal dan efektif dalam mengurangi jumlah sel hepatosit yang mengalami degenerasi lemak dan menurunkan kadar serum Trigliserida yang meningkat akibat induksi diet tinggi lemak.

V. DAFTAR PUSTAKA

- Abbas A. K.; Aster J. C.; Kumar; (2015). *Buku Ajar Patologi Robbins* (5th ed.). Singapura: Elsevier Saunders Inc, 614-617.
- Anthony L. Mescher. (2015). *Histologi Dasar Junquera* (12th ed.). Jakarta: EGC, 281-288.
- Depkes RI. (2013). Riset Kesehatan dasar. *Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI*.
- Djauhariya; Endjo. (2003). Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Tanaman Obat Potensial. *Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat*, 1-16.
- Dorland W A. Newman. (2010). *Kamus kedokteran Dorland* (31st ed.). Jakarta: Buku Kedokteran EGC, 457- 507.
- Graha CK; (2010). *100 Question & answer Kolesterol*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo, 40-44.
- Guyton A. C.; Hall J. E.; (2014). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (12th ed.). Jakarta: EGC, 806-811.
- Hayani E.; Fatimah T.; (2004). Identifikasi Komponen Kimia Dalam Mengkudu (*morinda citrifolia*). *Balai Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat*, vol 8 Nomor 1.
- Hernawati. (2013). Suplementasi Serat Pangan Karagenan dalam Diet untuk Memperbaiki Parameter Lipid Darah Mencit Hiperkolesterolemia. *Makara Seri Kesehatan*, 105-112.
- Lin, Y., Lin, H., Chen, Y., Yang, D., & Li, C. (2017). ScienceDirect Hepatoprotective effects of naturally fermented noni juice against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80(4), 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.10.014>
- Mandukhail, S. U. R., Aziz, N., & Gilani, A. H. (2010). Studies on antidyslipidemic effects of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit, leaves and root extracts. *Lipids in Health and Disease*, 9, 2–7. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-88>
- Murray; RK; (2009). *Biokimia klinik* (27th ed.). Jakarta: EGC, 94-152.
- Nayak, s.; Mengi, s. . (2010). Immunostimulant Activity of noni (*morinda citrifolia*) on T and B- Lymphocytes. *Pharmaceutical Biology*, 724-731.
- Nurman, A., & Huang, M. A. (2007). Perlemakan hati non alkoholik, 26(4), 205–215.
- Ratnayanti; Asih IA; Swardana; (2012). Isolasi dan Identifikasi Senyawa Golongan Flavonoid dari Madu Kelengkeng (*Nephelium longata* L.). *Jurnal Kimia* 72-78.
- Redha, A. (1985). Flavonoid: Struktur , Sifat Antioksidatif Dan Peranannya Dalam Sistem Biologi, 196–202.
- Richard L Drakle; Wayne Vogl; Adam Mitchel; (2014). *Gray's Anatomy: anatomy of the Human Body*. USA: Elsevier Saunders Inc, 164-168.
- Sharp P.; Villano J.; (2013). *The Laboratory Rat* (2nd ed.). California: CRC Press, 32-40.
- Shoeb, A., Alwar, M. C., Shenoy, P. J., & Gokul, P. (2016). Effect of *morinda citrifolia* (Noni) fruit juice on high fat diet induced dyslipidemia in rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(4), FF06-FF10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17900.7650>
- Smith J. B.; Mangkoewidjojo; (1988). *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis*. Jakarta: UI Press, 490-495.
- Stapleton A.; phoebe; et al.; (2010). Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction. *Interventional Strategies*, 54-57.
- Studi, P., Pangan, I., Ratulangi, U. S., Masyarakat, F. K., Ratulangi, U. S., Gizi, B., ... Ratulangi, U. S. (2015). 23-31.
- Wang, M., Nowicki, D., Anderson, G., Jensen, J., & West, B. (2008). Liver Protective Effects of *Morinda citrifolia* (Noni), 59–63. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0070-3>
- Wang, M., Peng, L., Weidenbacher-hoper, V., Deng, S., Anderson, G., & West,

- B. J. (2012). The scientific WorldJOURNAL Clinical Study Noni Juice Improves Serum Lipid Profiles and Other Risk Markers in Cigarette Smokers, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/594657>
- West, B.J.; Deng, s. . (2010). Thin Layer Chromatology Methods of Rpid Identity Testing of Morinda Citrifolia L. (noni) Fruit and Leaf. *Journal of Food Science and Technology*, 2.
- World Health Organzation. (2016). Definisi Sehat WHO. Retrieved from www.who.int