

---

## EFEKTIVITAS EKSTRAK BUAH MENGGKUDU (*Morinda citrifolia*) TERHADAP KADAR MDA SEBAGAI PEMICU ATEROSKLEROSIS

---

lin Desmiany Duri<sup>1</sup>, Ari Suwondo<sup>2</sup>, Suhartono<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Magister Epidemiologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Diponegoro,

<sup>2</sup>Bagian Keselamatan dan Kesehatan Kerja FKM UNDIP Semarang,

<sup>3</sup>Bagian Kesehatan Lingkungan FKM UNDIP Semarang

---

### ABSTRACT

*Morinda citrifolia* (Noni) has been used widely as a complementary and alternative therapy in many countries owing to its potent. There were so many studies concluded that oxidative stress increased in atherosclerosis. Oxidative stress can be defined as an imbalance between prooxidants and antioxidants, because antioxidants could not quench over production of prooxidants. This study investigated the effect of mengkudu extract (*Morinda citrifolia* linn) as antioxidant on malondialdehyde (MDA) level (prooxidant marker) in egg yolk induced rats. This experimental study had been carried out to 25 rats with 150-200 gram weight which divided into three groups of four rats each, i.e. negative control, positive control egg yolk induced, and the group was treated by egg yolk induced which followed by doses of mengkudu extract oral (26mg, 52 mg and 104 mg/WB/day) for 28 days. The result was analyzed by using one way Anova with confidence interval 95%. There were significantly different in groups ( $p < 0,05$ ). The conclusion is mengkudu extract has capability to quench MDA level in rats *Rattus norvegicus* strain wistar.

**Keywords:** *mengkudu extract* , *MDA level*

---

### PENDAHULUAN

Aterosklerosis adalah penyakit vaskuler yang ditandai dengan pembentukan ateroma yang mempersempit lumen arteri, dan dapat juga menyebabkan obstruksi lumen. Penyumbatan aliran darah tersebut dapat mengakibatkan iskemia bahkan kematian jaringan, terutama di daerah aliran arteri pada organ yang sangat sedikit kolateral seperti jantung dan otak. Manifestasi utama aterosklerosis adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK) menjadi salah satu penyakit kardiovaskuler yang paling umum terjadi (sebanyak 43% dari total penyakit kardiovaskuler) dan merupakan penyebab kematian tertinggi secara global. Angka

kematian yang disebabkan oleh Penyakit Jantung Koroner (PJK) di dunia sebanyak 7,4 juta dan mengalami kenaikan secara terus menerus yang diperkirakan sampai pada tahun 2030.<sup>1</sup> Pada tahun 2008 diperkirakan sebanyak 17,3 juta kematian disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler. Lebih dari 3 juta kematian tersebut terjadi sebelum usia 60 tahun dan seharusnya dapat dicegah. Pada negara berkembang kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung terjadi berkisar 42%.<sup>2</sup>

Aterosklerosis yang didasari oleh Penyakit jantung dan pembuluh darah sebagai penyebab kematian di Indonesia berkembang mencapai 5,1% dari seluruh kematian pada semua golongan usia dan

meningkat menjadi 8,7% pada rentang usia 45-54 tahun serta meningkatnya angka kejadian aterosklerosis pada pasien yang berusia lebih dari 40 tahun sebesar 17-40%.<sup>2</sup>

Aterosklerosis memiliki beberapa faktor risiko yang terjadi karena multi faktor, yaitu usia, jenis kelamin, genetik, hiperlipidemi, obesitas, hipertensi dan diabetes melitus, oksidasi LDL, penurunan HDL, dan proses penuaan yang bersifat fisiologik.<sup>3,4</sup>

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki 1 elektron bebas, yang bereaksi secara cepat dengan atom lain. Radikal bebas dapat terbentuk karena bereaksi pada sel endotel, sel monosit dan sel makrofag dalam wujud superoksida, hidroksil serta peroksida.

MDA (*malondialdehyde*) memiliki sifat yang toksik, mutagenik, karsinogenik. Beberapa upaya yang telah dilakukan di masyarakat untuk mencegah terjadinya aterosklerosis yaitu upaya non farmakologis yang meliputi perubahan gaya hidup, olahraga teratur, manajemen diet, dan pengelolaan berat badan. Para ahli saat ini sedang menggencarkan konsep pengolahan obat tradisional. Konsep tersebut merupakan sebuah cara untuk mengoptimalkan buah fungsional untuk membantu mengatasi penyakit. Bahan pangan fungsional diperkirakan mampu menghambat progresivitas aterosklerosis karena kandungan antioksidannya.

Penelitian yang telah dilakukan terhadap efek mengkudu selama ini lebih banyak berdasarkan pengalaman klinis maupun studi kasus, dengan dilaporkannya sebagai kasus penyakit yang dapat diatasi dengan mengkudu, termasuk hiperlipidemi dan aterosklerosis.<sup>7-10</sup> Akan tetapi tidak ada data ilmiah yang signifikan untuk menunjang temuan klinis tersebut.<sup>11</sup>

Mengkudu mengandung  $\beta$ -caroten dan *ascorbic acid* yang dapat berfungsi sebagai antioksidan. Mengkudu juga mengandung L-arginine sebagai bahan baku *nitric oxid* (NO) dan sebagai penurunan kolesterol serum.<sup>12</sup> Mengkudu juga dapat merangsang sel untuk melepaskan mediator seperti *Transforming growth factor* (TNF)- $\alpha$  dan *interleukin* (IL)- $1\beta$  yang dapat menstimulasi pelepasan NO.<sup>13</sup> Adanya kandungan antioksidan, *L-arginine* dan mediator yang dapat menstimulasi pelepasan NO dalam mengkudu, menyebabkan mengkudu diharapkan dapat menurunkan kolesterol serum dan dapat menghambat perkembangan lesi aterosklerosis lebih lanjut.

Variasi dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 26 mg, 52 mg, dan 104 mg/KgBB tikus merujuk pada hasil penelitian sebelumnya. Berdasarkan potensi kandungan zat aktifnya dan kandungan antioksidan yang besar, maka ekstrak buah mengkudu diharapkan mampu menghambat dan mencegah stres oksidatif yang terjadi pada aterosklerosis

dengan melihat parameter penurunan kadar MDA (*malondialdehyde*), penghambatan penebalan tunika intima dan jumlah sel busa pada Tikus (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*) yang diberi diet aterogenik selama 28 hari karena setelah 28 hari pembentukan lapisan lemak mulai tampak nyata dan terjadi peningkatan jaringan fibrous serta sel-sel otot halus pada intima sehingga dapat dilihat adanya sel busa dan penebalan dinding tunika intima media.<sup>14</sup> Penggunaan tikus jantan dapat untuk menghindari pengaruh hormonal (estrogen) terhadap aktivitas reseptor-LDL yang akan berpengaruh terhadap konsentrasi kolesterol darah.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari dosis buah mengkudu yang tepat sebagai penghambat kadar MDA (*malondialdehyde*) pada Tikus *Norvegicus strain wistar*.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan true experimental post test control study. Sampel penelitian adalah 25 Tikus putih (*Rattus norvegicus strain Wistar*) jantan, sehat, dengan berat badan 150-200 gr, umur 3 bulan, dan dibagi menjadi 5 kelompok sama banyak, yaitu 1 kelompok Kontrol Negatif, 1 Kelompok Kontrol Positif dan 3 Kelompok Perlakuan.

Kelompok kontrol negatif adalah Kelompok yang tidak memperoleh perlakuan dan diberi pakan normal (tanpa ditambah kolesterol). Kelompok kontrol positif adalah Kelompok yang tidak

memperoleh perlakuan, diberi pakan normal dan ditambah dengan diberi kuning telur (ditambah kolesterol). Kelompok perlakuan ekstrak buah mengkudu dengan dosis: 26 mg/KgBB/hari, 52 mg/KgBB/hari dan 104 mg/KgBB/Hari dan mendapat diet hiperkolesterol selama 28 hari.

Banyaknya sampel pada penelitian ini adalah 25 ekor tikus *Rattus Norvegicus Strain Wistar*, umur 3 bulan dengan berat rata-rata 150-200 gram (jumlah rumus sesuai dengan WHO). Pakan standar yang digunakan adalah AD II dan pakan aterogenik menggunakan kuning telur.

Penelitian ini eksperimental Laboratoris dengan menggunakan desain post test control group comparison. Rancangan penelitian ini disusun untuk mengukur Kadar MDA (*malondialdehyde*) setelah diberi perlakuan kemudian dibandingkan dengan Kadar MDA (*malondialdehyde*) dengan dosis yang bervariasi pada Kelompok perlakuan selama 28 (dua puluh delapan hari).

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok, yaitu kelompok 1 Kontrol negatif (Pakan Standart), Kelompok 2 Kontrol Positif (Pakan aterogenik), Kelompok 3 adalah Kelompok Perlakuan 1 (satu) yang diberi pakan aterogenik ditambah dengan pemberian ekstrak buah mengkudu sebanyak 26 mg/KgBBtikus/Hari, Kelompok 4 adalah kelompok Perlakuan 2 (dua) yang diberi pakan aterogenik ditambah dengan pemberian ekstrak buah

mengkudu sebanyak 52 mg/KgBBtikus/hari, Kelompok 5 adalah kelompok perlakuan 3 (tiga) yang diberi pakan aterogenik ditambah dengan ekstrak buah mengkudu sebanyak 104 mg/KgBBtikus/hari. Diberi perlakuan selama 28 hari. Pemberian makanan dan minuman secara ad libitum serta ekstrak buah mengkudu diberikan secara sonde peroral.

Penetapan Kadar MDA (*malondialdehyde*) darah tikus berdasarkan reaksi Thiobarbituric Acid (TBARS) dengan MDA darah merah masing-masing kelompok yang sudah didefibrinasi diinkubasi pada suhu 37°C selama 15 menit, disentrifus dengan kecepatan 3000rpm selama 5 menit. Kemudian diambil 1 ml supernatan dan ditambahkan 0,5 ml TCA 20%, kemudian disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit. 1 ml supernatan didapat kemudian ditambahkan dengan 1 ml TBA 0,67%, kemudian dikocok hingga homogen. Setelah itu dipanaskan selama 10 menit pada suhu 100°C, larutan kemudian didinginkan dengan air mengalir. Warna yang terbentuk diukur serapannya pada panjang gelombang 532 nm.

Pemeriksaan Kadar MDA dilakukan pada hari ke-29 setelah pemberian diet aterogenik (kuning telur). Selanjutnya, data dianalisis secara statistik, menggunakan *oneway* Anova, dengan  $\alpha = 0,05$ .

## HASIL

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian ekstrak mengkudu terhadap kadar MDA darah tikus *Rattus Norvegicus* strain wistar yang diberi diet kuning telur (Diet aterogenik). Sampel dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif yang hanya diberi makan dan minum, kelompok kontrol positif yang diinduksi kuning telur (diet aterogenik), dan 3 kelompok perlakuan yang diinduksi dengan berbagai variasi dosis ekstrak buah mengkudu: Kelompok Perlakuan 1 (26 mg/KgBB/hari), Kelompok Perlakuan 2 (52 mg/KgBB/hari) dan kelompok perlakuan 3 (104 mg/KgBB/hari) selama 28 hari.

Rata-rata kadar MDA (*malondialdehyde*) tikus *rattus norvegicus* strain wistar yang diperoleh dari setiap kelompok perlakuan adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Rata rata Kadar MDA Tikus Setelah Perlakuan

Jenis Perlakuan	Rerata Kadar MDA $\pm$ SD	P
Kelompok 1 (Kontrol Negatif)	1,1 $\pm$ 0,1	0,000
Kelompok 2 (Kontrol Positif)	9,3 $\pm$ 0,2	
Kelompok 3 (Perlakuan 1)	5,5 $\pm$ 0,8	
Kelompok 4 (Perlakuan 2)	4,0 $\pm$ 0,4	
Kelompok 5 (Perlakuan 3)	2,7 $\pm$ 0,5	

Pada perlakuan P1 kadar MDA (*malondialdehyde*) relatif jauh lebih rendah. Jika dibandingkan dengan perlakuan P0, P2 dan P3, maka terjadi penurunan kadar MDA (*malondialdehyde*). Dari tabel 1 terlihat bahwa jumlah rata-rata Kadar MDA pada perlakuan Kelompok 1 (Kontrol Negatif) adalah 1,1; Kelompok 2 (Kontrol positif) adalah 9,3; kelompok 3 (Dosis 26 mg/KgBB/hari) adalah 5,5; kelompok 4 (Dosis 52 mg/KgBB/hari) adalah 4,0 dan Kelompok 5 (Dosis 104 mg/KgBB/hari) adalah 2,7.

Semua kelompok ada kecenderungan mengalami Penurunan Kadar MDA (*malondialdehyde*). Peningkatan Kadar MDA

(*malondialdehyde*) Kelompok Kontrol Positif yang diberi pakan kuning telur lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif.

Berdasarkan analisis uji beda *one way* Anova menunjukkan nilai  $p=0,000$  ( $\text{sig} < 0,005$ ), artinya terdapat perbedaan bermakna antara kadar MDA (*malondialdehyde*) tikus *Rattus Norvegicus strain wistar* dengan masing-masing kelompok uji. Pengujian selanjutnya dengan uji Post Hoc LSD untuk mengetahui perbedaan signifikan pada masing-masing perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Kadar MDA
P1 dan P2	0,000
P1 dan P3	0,000
P1 dan P4	0,000
P1 dan P5	0,000
P2 dan P3	0,000
P2 dan P4	0,000
P2 dan P5	0,000
P3 dan P4	0,000
P3 dan P5	0,000
P4 dan P5	0,001

Pada hasil uji LSD pada masing-masing kelompok terlihat bahwa uji beda kadar antar kelompok perlakuan memiliki kadar MDA yang berbeda signifikan bila dibandingkan dengan masing-masing kelompok dengan nilai  $p < 0,05$ . Hasil dari Uji beda LSD : kelompok 1 (Kontrol -) dengan kelompok 2 (kontrol +), Kelompok 3 (Perlakuan 1), kelompok 4 (Perlakuan 2), kelompok 5 (perlakuan 3); Kelompok 1

(Kontrol +) dengan kelompok 3 (Perlakuan 1), kelompok 4 (perlakuan 2) dan kelompok 5 (Perlakuan 3); kelompok 3 (perlakuan 1) dengan kelompok 4 (perlakuan 2) dan kelompok 5 (perlakuan 3) bermakna ( $p:0,000$ ) dan pada kelompok 4 (perlakuan 2) dengan kelompok 5 (perlakuan 3) bermakna ( $p:0,001$ ).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan tabel 1. Kadar rata-rata MDA (*malondialdehyde*) darah kelompok kontrol negatif adalah  $1,1 \pm 0,1$  nmol/ml dan kelompok kontrol negatif merupakan kelompok dengan rata-rata kadar MDA (*malondialdehyde*) darah terendah. Hal ini menunjukkan kadar MDA (*malondialdehyde*) darah dalam batas normal karena pada kelompok ini tikus tidak diberi perlakuan.

Berdasarkan tabel 1 kadar rata-rata MDA (*malondialdehyde*) darah kelompok kontrol positif adalah  $9,3 \pm 0,2$  nmol/ml dan kelompok kontrol positif merupakan kelompok dengan kadar rata-rata MDA darah tertinggi. Hal ini disebabkan pada kelompok kontrol positif diinduksi kuning telur sehingga menyebabkan rusaknya sel beta pankreas. Rusaknya sel beta pankreas mengakibatkan terjadinya hiperglikemia yang mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas melalui tiga mekanisme, yaitu peningkatan aktivitas jalur poliol, glukooksidasi, dan glikasi protein. Peningkatan produksi radikal yang menyerang membran sel akan menghasilkan MDA (*malondialdehyde*) dalam jumlah yang banyak.

Berdasarkan tabel 1 pada kelompok perlakuan yang diinduksi kuning telur dan diberi ekstrak buah mengkudu dengan dosis 26 mg/KgBB/hari selama 28 hari, didapatkan rata-rata kadar MDA darah adalah  $5,5 \pm 0,8$  nmol/ml. Hasil ini lebih rendah dari kelompok kontrol

positif yang diinduksi kuning telur. Untuk kelompok perlakuan yang diinduksi kuning telur dan diberi ekstrak buah mengkudu dengan dosis 52 mg/KgBB/hari dan terdapat perbedaan bermakna.

Hiperlipidemia yang tidak dikontrol dengan baik dapat menyebabkan stres oksidatif, dimana produksi radikal bebas (oksidan) yang melebihi kemampuan antioksidan tubuh untuk meredamnya.<sup>(10)</sup> MDA merupakan salah satu produk final dari lipid peroksida yang mudah terdeteksi.

MDA (*Malondialdehyde*) merupakan produk utama hasil oksidasi PUFA dan salah satu yang paling sering digunakan sebagai indikator peroksidasi lipid atau petanda biologik stres oksidatif. Konsentrasi MDA (*Malondialdehyde*) yang tinggi akan menunjukkan adanya proses oksidasi dalam membran sel. MDA (*malondialdehyde*) bersifat mutagenik pada bakteri dan sel mamalia, bersifat karsinogenik pada tikus serta dalam peroksidasi MDA (*malondialdehyde*) terbentuk relatif konstan. Proporsional sehingga merupakan indikator yang baik untuk mengetahui adanya peroksidasi lipid. Kadar MDA (*malondialdehyde*) dalam plasma berfungsi sebagai sebuah penanda kerusakan seluler akibat radikal bebas.<sup>6</sup>

Menurut Wresdiati (2003) MDA (*malondialdehyde*) merupakan produk akhir dari oksidasi lipid. Kadar MDA (*malondialdehyde*) yang tinggi dipengaruhi oleh kadar peroksidasi lipid

yang secara tidak langsung juga menunjukkan tingginya jumlah radikal bebas. Tingginya jumlah radikal bebas didalam tubuh dapat disebabkan oleh adanya stres oksidatif.<sup>15</sup>

Menurut Trilaksani (2003), kadar MDA (*malondialdehyde*) dapat diturunkan dengan pemberian antioksidan.<sup>16</sup> Menurut Craig (2002) Salah satu komponen flavanoid dari tumbuh-tumbuhan yang dapat berfungsi sebagai antioksidan adalah zat warna alami yang disebut antosianin.<sup>17</sup> Sehingga diduga penurunan kadar MDA (*malondialdehyde*) pada P1 akibat pemberian ekstrak buah mengkudu dengan dosis 26 mg/KgBB/hari.

Penurunan kadar MDA (*malondialdehyde*) darah pada kelompok perlakuan diatas disebabkan pengaruh ekstrak mengkudu yang berfungsi sebagai antioksidan. Ekstrak mengkudu mengandung berbagai zat aktif yang berperan penting untuk antioksidan, yaitu vitamin A, Vitamin C, Selenium dan Fe. Vitamin A dalam bentuk betakaroten berperan menangkap radikal bebas peroksi di dalam jaringan pada tekanan parsial oksige yang rendah. Vitamin C berperan menekan proses aktivitasi jalur poliol dan glikasi protein pada penderita hiperlipidemia sehingga produksi radikal bebas menjadi berkurang. Selenium berperan mengaktifkan glutation peroksidase yang dapat menetralsir hidrogen peroksida menjadi air sehingga dapat mengurangi radikal bebas. Fe berperan penting untuk mengaktifkan

beberapa enzim di dalam tubuh termasuk enzim antioksidan. Semua antioksidan yang terdapat dalam ekstrak buah mengkudu di atas bekerja sinergis untuk meredam radikal bebas pada hiperlipidemia.<sup>10</sup>

Kandungan vitamin C dan plavonoid dalam ekstrak buah mengkudu mampu menurunkan kadar MDA dengan menurunkan kadar MDA dengan memberikan elektron pada radikal bebas sehingga stabil. Menangkap radikal superoksida maupun singlet oksigen, mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam dan memutuskan rantai radikal yang dihasilkan melalui peroksidase lipid. Kandungan plavonoid pada ekstrak buah mengkudu mampu menurunkan *reactive oxygen spesies* (ROS) intraseluler dengan berikatan dengan satu radikal bebas yang kemudian ikatan tersebut akan dapat menstabilkan peroksi yang membuat sinergi aktivasi akan berkurang, akibatnya akan menghambat reaksi oksidasi dari kolesterol LDL, sehingga menurunkan oksidasi LDL, dimana penurunan oksidasi LDL akan menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B, dan terjadi penurunan kadar sitokin dalam sirkulasi.<sup>18,19</sup>

Plavonoid dalam ekstrak buah mengkudu bersifat antiaterogenik yang dapat meghambat oksidasi LDL. Sehingga keutuhan endotel pembuluh darah terjaga dan mampu mengurangi risiko terjadinya aterosklerosis. Kandungan senyawa polyphenol, *C-glucosides and P-coumaric*

acid pada ekstrak buah mengkudu merupakan senyawa antioksidan yang mempunyai kemampuan menangkap radikal superoksida dan hidroksil serta menghambat peroksidasi *lipid*. Antioksidan pada ekstrak buah mengkudu mampu memperbaiki fungsi endotel pembuluh darah, dapat mengurangi kepekaan LDL terhadap pengaruh radikal bebas. Selain flavonoid kandungan serat larut air dalam ekstrak buah mengkudu dapat menurunkan LDL dengan mengikat asam lemak, kolesterol dan garam empedu sehingga tidak dapat membentuk *micelle* di saluran cerna, akibatnya lemak tidak dapat diserap dan diekskresi melalui feses. Serat juga mengikat garam empedu sehingga sehingga tidak dapat direabsorpsi diresirkulasi melalui siklus enterohepatic, kemudian dibuang melalui feses. Serat juga mengurangi kadar kolesterol serum dengan mekanisme pergeseran jalur asam empedu yaitu dari asam cholic menjadi asam *chenodeocycolic* sehingga menurunkan aktifitas HMG CoA.<sup>20</sup>

Berdasarkan penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa stres oksidatif pada hiperlipidemia dapat diatasi dengan pemberian ekstrak buah mengkudu berbagai dosis yang dapat dilihat dari penurunan kadar MDA darah.

#### **SIMPULAN DAN SARAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak buah mengkudu menggunakan ekstrak etanol 90% pada dosis 104

mg/KgBBtikus/hari paling efektif menurunkan kadar MDA plasma tikus *Rattus Norvegicus* strain wistar. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan diharapkan untuk melakukan penelitian lanjutan menggunakan ekstrak selain ekstrak etanol 90% dan buah mengkudu dengan berbagai variasi dosis untuk mencapai dosis optimal.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. WHO (World Health Organization). *Global and Status Report on NonCommunicable disease; mortality and risk factors*. (2016).
2. Indonesia DKR. *Pedoman pengendalian penyakit jantung jantung dan pembuluh darah*. (2019).
3. Mukhopadhyay, Biswas, B. Hypertension and atherosclerosis-the cardiovascular risk continuum. *Med. Updat*. 41–46 (2011).
4. Pramanik, Tapas, S. et al. Immediate Effect of Slow Pace Bhastrika Slow deep on Blood Pressure and Heart Rate. *Altern. Complement. Med.* **15**, 293–295 (2009).
5. Khatibi, Samidi, Ghojzade, Y. Association between inflammatory factor, lipid peroxidation and total-antioxidant in non-diabetic patients of coronary artery disease. *J Anal Res Clin Med* 2 (!): 30-5 (2014).
6. Ayala A, Munoz MF, A. S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of melondialdehyde and 4-hydroxy-2-

- nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* (2014).
7. Waspodo I. Mengkudu. in *Noni Jelek Berkhasiat Obat* (1998).
  8. All about Noni. (2000). Available at: <http://www.noniautentico.com/english.html>.
  9. El Jugo. The Juice of Noni. <http://www.angelfire.com/biss/farboca/eljugo.html> (2000). Available at: <http://www.angelfire.com/biss/farboca/eljugo.html>.
  10. Solomon N. Noni Juice the tropical fruit with 101 medical uses. *Noni Juice-Overview of clinical trials* (1999). Available at: <http://www.nonimio.8k.com>.
  11. Underwood, J. *Patologi Umum dan Sistemik*. (EGC, 2000).
  12. Dripa Sjabana & Ramadhani Rusli B. *Mengkudu*. (Salemba Medika, 2002).
  13. Hirazumi A & Furusawa E. Anticancer activity of morinda citrifolia (noni) on intraperitoneally implanted Lewis Lung carcinoma in syngenic mice. *Proc. West. Pharmacol* 145–6 (1994).
  14. Ham I, Yang G, Lee J, Lee K-j, C. H.-Y. Hypolipidemic effect of MeOH extract of Bambusae Caulis in Taeniam in hyperlipidemia induced by Triton WR-1339 and high cholesterol diet in rats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 31 (3): 439-45 (2009).
  15. Wresdiyati T. Immunohistochemical study of Oxygen-Free Radical Scavenger\_Cooper Zinc-Superoxide Dismutase (Cu, Sn, SOD) in The Rats Liver Under Stress Condition *Biota*. (2003).
  16. Trilaksani W. *Antioksidan: Jenis, Sumber, Mekanisme Kerja Peran Terhadap Kesehatan*. (Institut Pertanian Bogor, 2003).
  17. Craig W.J. Vegetarian phytochemicals guardians of our health. <http://www.Andrewa.edu/Nufsphyto.html> (2002).
  18. Grassi D, Desideri G, Tiberti S, F. C. Oxidative stress, endothelial dysfunction and prevention of cardiovascular diseases. *Agro Food Ind. Hi. Tech.* 4, 8–11 (2009).
  19. Zeka K, Ruparelia, Arroo RRJ, Budriesi R, M. M. Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes. *Diseases* 19, 1–18 (2017).
  20. Sari LORK. Pemanfaatan obat tradisional dengan pertimbangan manfaat dan keamanannya. *Pharm Sci Res* 3 (1):1-7 (2012).