

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, memaksa orang untuk selalu siap dan cepat dalam segala hal, begitu pula dalam hal makanan. Dewasa ini pola makan penduduk yang tinggal di kota besar berubah, semakin lama semakin banyak orang yang lebih menyukai mengkonsumsi makanan cepat saji yang sarat dengan lemak dan kolesterol, serta kurang mengandung nilai gizi. Selain itu adanya kemajuan teknologi menciptakan gaya hidup yang kurang gerak. Hal ini dapat berbahaya bagi kesehatan karena kadar kolesterol darah dapat meningkat dan sulit dikontrol.

Kolesterol penting bagi tubuh, tetapi kelebihan kolesterol dapat membahayakan kesehatan. Kelebihan kolesterol ini merupakan salah satu penyebab aterosklerosis. Semakin tinggi kadar kolesterol dalam darah, maka semakin besar pula resiko aterosklerosis. Penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis) merupakan suatu proses pengerasan dinding pembuluh darah, terutama di jantung, otak, ginjal dan mata. Pada otak, aterosklerosis menyebabkan *stroke*, sedangkan pada jantung menyebabkan penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyebab kematian peringkat utama sepanjang tahun di negara-negara maju (Heslet, 2004 ; Ganong, 2002).

Ada hubungan antara peningkatan risiko terjadinya penyakit jantung koroner

dengan keadaan hiperlipidemia, khususnya dengan peningkatan kadar kolesterol dalam serum darah. Peningkatan kadar kolesterol seringkali disertai pula dengan peningkatan kadar lipid lainnya, yaitu trigliserida dan fosfolipida (Mycek, 1997).

Kolesterol selain diperoleh dari makanan, juga diproduksi di hati dari lemak jenuh. Jadi, penurunan kadar kolesterol serum dapat dicapai dengan mengurangi asupan kolesterol dan lemak jenuh. Kolesterol banyak terdapat pada otak, daging, kulit unggas, jeroan, kuning telur, kepiting, keju, susu dan mentega (Anugerah, 1994).

Lemak yang dimakan terdiri dari lemak jenuh dan tak jenuh. Lemak di dalam darah terdiri atas beberapa jenis, yakni kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas. Tiga fraksi (unsur) yang pertama berkaitan dengan protein khusus yang bernama apoprotein menjadi kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Ikatan itulah yang menyebabkan lemak bisa larut, menyatu dan mengalir di peredaran darah. Unsur lemak yang terakhir, yaitu asam lemak bebas berikatan dengan albumin. Lipoprotein terbagi menjadi 5 fraksi sesuai dengan berat jenisnya. Kelima fraksi tersebut adalah kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL). *Low density lipoprotein* (LDL) dan *high density lipoprotein* (HDL) adalah yang paling penting untuk diketahui (Wiryowidagdo, 2002).

Pengobatan untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah dapat dilakukan dengan 3 cara, yaitu pengaturan pola makan, olah raga dan pemberian obat. Pada tingkat hiperkolesterolemia awal (tingkat rendah), pengobatan yang disarankan cukup

dengan pengaturan pola makan dan olah raga. Jika dengan cara ini kurang bisa menurunkan kolesterol, maka ditambahkan dengan pemberian obat. Pemberian obat dapat digunakan obat sintetis maupun obat tradisional (Soeharto, 2002).

Penggunaan obat tradisional telah lama dilakukan secara turun temurun, serta diwariskan sebagai budaya bangsa dan bahkan dewasa ini penggunaan obat tradisional kembali digalakkan dan dikembangkan sebagai obat alternatif bagi mereka yang enggan mengkonsumsi obat sintetis, meskipun cara kerja obat bahan alam belum diketahui dengan jelas.

Sebagian besar obat tradisional yang beredar masih diragukan khasiatnya karena belum disertai dukungan penelitian ilmiah, sehingga banyak usaha dilakukan untuk mengembangkan obat tradisional guna memenuhi persyaratan data ilmiah tentang khasiat obat tradisional. Pengembangan tersebut setidaknya dilakukan ke arah Obat Herbal Terstandar (OHT) yang biayanya masih relatif terjangkau oleh Industri Obat Tradisional daripada ke arah Fitofarmaka (Mahatma, 2004 ; Pramono, 2006).

Agar peranan obat tradisional dalam pelayanan kesehatan dapat lebih ditingkatkan, perlu dilakukan upaya penelitian untuk menguji khasiat dan batas keamanan dalam penggunaan suatu tanaman obat tradisional. Telah banyak dilakukan penelitian tentang berbagai tumbuhan obat yang berkhasiat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah tikus putih jantan, seperti misalnya penelitian tentang khasiat ekstrak tanaman labu siam (Leo, 1999) dan khasiat ekstrak rumput laut (Lasmono, 2005) dalam menurunkan kadar kolesterol darah pada tikus putih jantan.

Salah satu tanaman lain yang telah digunakan masyarakat secara empiris untuk menurunkan kolesterol adalah daun murbei. Daun murbei diduga sebagai antikolesterol, karena mengandung saponin dan flavonoid (Hutapea, 1991). Saponin memiliki sifat seperti surfaktan yang dapat menurunkan tegangan permukaan dan membantu meningkatkan kelarutan molekul-molekul lipofilik melalui pembentukan misel, serta meningkatkan ekskresi garam empedu (Mills, 2000). Sedangkan pada percobaan *in vitro* telah menunjukkan bahwa flavonoid dapat menghambat oksidasi LDL serta dapat mengurangi efek sitotoksik dari LDL yang teroksidasi, meskipun mekanisme yang mendasari efek ini belum diketahui (Samuelsson, 1999).

Penelitian yang sudah pernah dilakukan terhadap daun murbei antara lain penelitian terhadap infus daun murbei, dalam penelitian ini disimpulkan bahwa infus daun murbei dapat berkhasiat sebagai penghancur batu kandung kemih buatan pada tikus putih (Sumartono, 1995), penelitian terhadap ekstrak daun murbei sebagai pelancar ASI yang memberikan hasil bahwa ekstrak yang diberikan secara oral dengan dosis 2g/kgBB dapat merangsang produksi air susu induk tikus putih (Ningsih, 2001) serta penelitian tentang pengaruh pemberian ekstrak daun murbei terhadap penurunan kadar glukosa darah (Wijaya, 2005) yang memberikan hasil bahwa pemberian ekstrak daun murbei dengan dosis tertentu, dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus normal yang diberi beban glukosa. Berdasarkan uraian di atas maka dirasa perlu dilakukan penelitian tentang uji efek ekstrak daun murbei terhadap profil lemak darah. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus albinus* galur wistar (Sharp & Regina, 1998).

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah yang ada sebagai berikut:

1. Apakah ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) per oral dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta peningkatan kadar kolesterol-HDL pada serum darah tikus putih?
2. Apakah ada hubungan antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) dengan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta peningkatan kadar kolesterol-HDL dalam serum darah tikus putih ?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui khasiat dari ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) per oral dapat memberikan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta peningkatan kadar kolesterol-HDL dalam serum darah tikus putih.
2. Untuk mengetahui hubungan antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) dengan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta peningkatan kadar kolesterol-HDL dalam serum darah tikus putih.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

1. Ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) per oral dapat memberikan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta peningkatan kadar kolesterol-HDL pada serum darah tikus putih.
2. Ada hubungan antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei (*Morus alba* L.) dengan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta peningkatan kolesterol-HDL pada serum darah tikus putih.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian ini, diharapkan dapat memberi masukan yang bermanfaat kepada masyarakat luas mengenai khasiat dari ekstrak daun murbei untuk menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida serta meningkatkan kolesterol-HDL, sehingga dapat memberikan nilai tambah terhadap manfaat ekstrak daun murbei sebagai bahan obat.

Pada pemeriksaan saponin digunakan eluen kloroform : metanol : air (64 : 50 : 10) sedangkan pada pemeriksaan flavonoid digunakan eluen n-butanol : asam asetat : air (4 : 1 : 5). Selanjutnya noda yang terjadi diamati secara visibel, pada UV  $\lambda$  254 nm dan pada UV  $\lambda$  366 nm. Hasil pengamatan saponin, diperoleh noda berwarna biru dengan harga Rf 0,73 mendekati harga Rf dari pembanding (klerak) 0,71 berwarna biru. Sedangkan hasil pengamatan flavonoid diperoleh noda berwarna kuning kebiruan dengan harga Rf 0,43 mendekati harga Rf pembanding (rutin) 0,46 berwarna kuning.

Efek penurunan kolesterol pada penelitian ini dilakukan dengan metode enzimatik, melihat adanya penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL, trigliserida dan peningkatan kolesterol-HDL. Sebelum dilakukan penelitian hewan coba dibuat hiperlipidemia dengan diberi larutan hiperkolesterol selama 2 minggu (14 hari). Pengukuran kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL dan trigliserida, dilakukan pada hari ke 0, 15, 30 dengan cara diambil darah melalui jantung dengan menggunakan alat suntik 1 ml, kemudian diukur dengan menggunakan metode enzimatik.

Sebelum dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol-HDL dan trigliserida terlebih dahulu dilakukan pemantapan mutu reagen diagnostik dan alat ukur dengan menggunakan serum kontrol baik normal maupun patologis. Diperoleh hasil uji sebagai berikut :

Kolesterol @ kontrol normal (X = 96 mg/dl, rentang 79.3 – 107.5 mg/dl)

@ kontrol patologis (X = 209 mg/dl, rentang 171 – 223 mg/dl)

Trigliserida @ kontrol normal (X = 108 mg/dl, rentang 105 – 141 mg/dl)

@ kontrol patologis (X = 221 mg/dl, rentang 162 – 232 mg/dl)

sehingga dapat dikatakan bahwa telah diperoleh hasil uji yang memenuhi batas – batas yang diperkenankan.

Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar yang berusia  $\pm 2 - 3$  bulan. Pemilihan itu didasarkan atas pertimbangan *pathogenic free* dan relatif mudah diberi perlakuan. Alasan pemilihan tikus jantan karena pada tikus jantan tidak mengalami siklus estrous yang dapat mengganggu pengamatan. Sebelum digunakan, hewan coba terlebih dahulu diadaptasikan. Dalam penelitian ini tikus putih jantan dibagi dalam 5 kelompok, yang mana tiap kelompok berisi 5 ekor tikus. Setelah itu tikus diambil darahnya melalui jantung untuk pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol-HDL dan trigliserida. Pemeriksaan kadar kolesterol-LDL dilakukan dengan metode tak langsung.

Dosis ekstrak daun murbei yang digunakan adalah 1 g/KgBB karena berdasarkan orientasi pada dosis ini telah menunjukkan efek penurunan kolesterol pada hewan coba (tikus putih jantan galur wistar). Dilakukan penelitian terhadap pengaruh kenaikan dosis terhadap efek penurunan kolesterol yang ditimbulkan, oleh karena itu digunakan dosis 1,5 g/KgBB dan 2 g/KgBB.

Sebagai kontrol digunakan PGA 1 ml/100 gramBB (kontrol negatif), hasil uji efek ditandai dengan tidak ada penurunan kolesterol total, kolesterol-LDL, trigliserida serta peningkatan kolesterol-HDL pada tikus. Kontrol positif digunakan kombinasi simvastatin 0,9 mg/KgBB dan fenofibrat 18 mg/KgBB (kontrol positif = pembanding). Digunakan pembanding simvastatin dan fenofibrat karena dapat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida sekaligus.

Uji statistik dilakukan dengan metode Anava Rancangan Rambang Lugas yang dilanjutkan dengan HSD 5% dan HSD 1% bila  $F \text{ hitung} \geq F \text{ tabel}$ , yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek perlakuan antar pasangan kelompok percobaan. Kemudian dilanjutkan dengan koefisien korelasi untuk mengetahui adanya hubungan antara peningkatan dosis dengan peningkatan efek penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida, serta peningkatan kolesterol-HDL.

Berdasarkan hasil penelitian pengukuran kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL dan trigliserida dalam darah tikus, yang dianalisa secara statistik dengan Anava Rancangan Rambang Lugas dan HSD pada tingkat kepercayaan 95% diperoleh hasil sebagai berikut :

Setelah dipuasakan , pada hari ke-0 dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL dan trigliserida semua kelompok, dan diperoleh hasil  $F \text{ hitung} < F \text{ tabel}$ , maka  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak, maka tidak ada perbedaan yang bermakna dari kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-

LDL dan trigliserida antar kelompok. Selanjutnya dilakukan induksi selama 14 hari (dua minggu), kemudian pada hari ke 15 dilakukan pengambilan darah dari jantung tikus untuk pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL dan trigliserida, dan diperoleh hasil  $F$  hitung  $< F$  tabel, maka  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak, maka tidak ada perbedaan yang bermakna antar kelompok sehingga tidak ada faktor lain yang mempengaruhi kadar kolesterol total, kolesterol- HDL, kolesterol-LDL dan trigliserida, yang berarti hanya terjadi kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan trigliserida dan penurunan kolesterol-HDL yang tidak bermakna perbedaannya, sehingga dapat dikatakan semua sampel sebelum penelitian adalah homogen.

Pengolahan data hasil pemeriksaan kadar kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL dan trigliserida pada hari ke – 30 diperoleh  $F$  hitung  $> F$  tabel, maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima berarti ada perbedaan yang bermakna dari semua kelompok. Artinya perlakuan masing – masing kelompok memberikan perbedaan terhadap penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL, trigliserida dan peningkatan kolesterol-HDL. Selanjutnya perhitungan dilanjutkan dengan uji HSD 5% untuk melihat adanya perbedaan bermakna antar perlakuan. Uji HSD 5% memberikan alternatif hasil bermakna dan tidak bermakna. Tikus pada kelompok kontrol mengalami penurunan kadar kolesterol pada hari ke-30 karena pemberian makanan yang kembali pada makanan standar, akan tetapi penurunan ini tidak terlalu besar karena pada kelompok kontrol hanya diberi PGA 3% saja. Tikus pada

kelompok E1, E2 dan E3 yang diberi ekstrak daun murbei 10%, 15% dan 20% b/v selama 14 hari juga mengalami penurunan kadar kolesterol. Pada kelompok E3 yang diberi ekstrak daun murbei 20% b/v setelah induksi mengalami penurunan kadar kolesterol yang lebih baik daripada kelompok E1 dan E2, karena konsentrasi ekstrak daun murbei lebih besar, sehingga efek yang dihasilkan lebih besar.

Berdasarkan pengolahan data pada kolesterol total dan kolesterol-LDL pada hari ke-30, didapatkan hasil bahwa ada penurunan yang bermakna pada kelompok E3 bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berdasarkan persamaan regresi linier yang terhitung dari data, pada hari ke-30 pada penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan peningkatan kolesterol-HDL diperoleh  $r$  hitung  $>$   $r$  tabel, yang berarti ada korelasi antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei dengan penurunan kolesterol total dan kolesterol-LDL serta peningkatan kolesterol-HDL pada tikus putih, sedangkan pada penurunan kadar trigliserida diperoleh  $r$  hitung  $<$   $r$  tabel, berarti tidak ada korelasi antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei dengan penurunan kadar trigliserida pada tikus putih. Berdasarkan hasil penelitian ini, maka ekstrak daun murbei lebih mempunyai efek terhadap penurunan kolesterol total, kolesterol-LDL dan peningkatan kolesterol-HDL dibandingkan dengan penurunan trigliserida.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN-SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

1. Pemberian ekstrak daun murbei per oral dengan dosis 2 g/KgBB dapat memberikan efek terhadap penurunan kadar kolesterol total dan kolesterol-LDL, dan tidak memberikan efek terhadap penurunan kadar trigliserida dan peningkatan kadar kolesterol-HDL pada serum darah tikus putih.
2. Ada hubungan antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei dengan persen penurunan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL dan peningkatan kolesterol-HDL, namun tidak ada hubungan antara peningkatan dosis ekstrak daun murbei dengan persen penurunan kadar trigliserida.

#### **5.2. Saran – saran**

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah hewan coba yang lebih banyak.
2. Perlu dilakukan pengujian terhadap toksisitas ekstrak daun murbei untuk mengetahui keamanan penggunaan dalam jangka waktu lama.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anugerah, P., 1994. *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses – proses Penyakit*, Edisi 4, EGC, Jakarta, hal. 531 – 532.
- Backer, CA & R.C. Bakhuizen Vandan Brink JR, 1965, *Flora of Java*. Groningen der Nederland, N.V.P. Nood hoff, hal.15.
- Bailey, L.H., 1953. *The Standard Cyclopedia Of Horticulture*, The Mcmillan company, New york, hal.3.
- Dalimartha, S., 1999. *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Jilid I*, Trubus Agriwidya, Jakarta, hal. 91 – 95.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. *Farmakope Indonesia edisi 3*. Jakarta, hal. 9, 535 – 536, 697 – 698.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia edisi 4*. Jakarta, hal. 1043.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1989a. *Materi Medika Indonesia, Jilid V*. Jakarta, hal. 338 – 342.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1989b. *Vademekum Bahan Obat Alam*. Jakarta, hal.210 – 212.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Direktorat Pengawasan Obat Tradisional, Jakarta, hal. 1 – 17.
- Ganong, W.F., 2002. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 20.(Widjajakusumah, M., D., penerjemah). EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, hal. 288, 295-303.
- Goodman and Gilman's, 2001. *The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>th</sup> Edition*. Mc Graw – Hill Companies, USA, pp. 984 – 995.
- Gunawan, S. A.,2007. *Farmakologi dan Terapi* Edisi 5. Universitas Indonesia, Jakarta, hal. 375-376, 383.
- Guyton, A. C.,1997. *Fisiologi Kedokteran*. Edisi 9. Alih Bahasa Setiawan, I., EGC Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, hal. 1077 – 1079, 1085 – 1088.

- Hickman, F. M., Hickman, C. P., 1974. *Laboratory Studies In Integrated Zoologi*. The CV Mosby Company, Saint Louis, p. 374.
- Heslet, L., 2004. Kolesterol. Kesaint Blanc, Jakarta, hal. 7, 63-65.
- Heyne, K., 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*, jilid II, Badan Penelitian dan Pengembangan Kehutanan Departemen Kehutanan, Jakarta, hal. 659.
- Hutapea, J.R., et al., 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, hal. 394 – 395.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R., O., 1998. *Basic Histology*, 9<sup>th</sup> ed. Hall International, United States of America, pp. 218-219.
- Katzung, B.G., 2002. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, ed. 8. Salemba Medika, Jakarta, hal.421-448.
- Kirtishanti, A.et.al., 2004. Efek antihiperkolesterolemia buah mahkota dewa ( *Phaleria macrocarpa* [ Scheff. ] Boerl. ) pada tikus putih jantan hiperkolesterolemia. *Jurnal Obat Bahan Alam*, 3 ( 1 ), 18 – 23.
- Lasmono, D. L. S., *Efek Pemberian Ekstrak Rumput Laut ( Eucheuma spinosum [ Lin.] J. Agardh ) Terhadap Kadar Kolesterol Total, HDL, LDL, dan Trigliserida Pada Serum Darah Tikus Jantan.*, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- Leo, V. M., *Pengaruh Pemberian Ekstrak Tanaman Labu Siam ( Sechium edule, Sw ) Terhadap Kadar Kolesterol Total, HDL Kolesterol, dan Trigliserida Pada Tikus Putih.* Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- Mahatma, A.B., 2004. Pengembangan bahan alam dalam industri obat beserta permasalahannya. *Simposium Nasional : pameran produk bahan alam di Surabaya*, 41-56.
- Martindale : The Extra Pharmacopoeia 28<sup>th</sup> ed., 1982. The Pharmaceutical Press, London, p. 1066.
- Martindale XXXIV The Complete Drug Reference*, 2005. Pharmaceutical Press, London, p. 997.
- Mills, Simon, et al., 2000. *Principles and Practice of Phytotherapy Modern Herbal Medicine*, Churchill Livingstone, Edinburg. pp. 43-46.

- Murray, R.K., Granner, D.K., Mays, P.A., Rodwell, V.W., 2003. *Biokimia Harper. Edisi XXV* ( Hartono, Andry., penerjemah). Penerbit Buku Kedokteran, EGC, Jakarta, hal. 148 - 281.
- Mycek, M., Harvey, R., Champe, P., 2001. *Farmakologi (Ulasan Bergambar)* ed.II. Widya Medika, Jakarta, pp.209-217.
- Ningsih, I.J., 2001. *Uji Efek Pelancar ASI Dari Ekstrak Daun Murbei (Morus indica L.)*. Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya.
- Pramono, S., 2006. Strategi dan tahapan menuju produksi obat herbal terstandar dan fitofarmaka bagi perusahaan jamu. *Seminar Nasional Tumbuhan Obat Indonesia: penggalan, pelestarian, pengembangan dan pemanfaatan tumbuhan Indonesia di Solo*, **29**, 1-6.
- Ross & Wilson, 1988. *Anatomy and Physiology in health and illness*. 6<sup>th</sup> ed. ELBS, Hongkong. Hal.36-37, 64-67.
- Samuelsson, G., 1999. *Drugs of Natural Origin. A textbook of Pharmacognosy*. 4<sup>th</sup>ed. Stockholm. Apotekarsocieteten, hal. 226-230.
- Scheffler, W. C., 1987. *Statistika untuk Biologi dan Kedokteran dan Ilmu yang Bertautan*. ( Suroso, penerjemah ), Edition II. Penerbit ITB, Bandung, hal. 182 – 191.
- Sharp, T.E., La Regina, M.T., 1998. *The Laboratory Rat*. CRC Press, Boca Raton, Florida, hal.1.
- Soeharto, I. 2002. *Serangan Jantung dan Stroke Hubungannya dengan Lemak dan Kolesterol*. PT. Gramedia Pustaka, Jakarta, hal. 19.
- Sumartono, A., 1995. *Pengaruh Infusa Daun Murbei (Morus alba L.) Sebagai Penghancur Batu Kandung Kemih Buatan Pada Tikus Putih*. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.
- Tan, H. T., dan Rahardja, K., 2007. *Obat – obat Penting, edisi 6*. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta, hal. 569-583.
- Turner, R.A. & Hebborn, P., 1971. *Screening Methods in Pharmacology*, Volume I, Academic Press, New York, hal. 122-139.

Voigt, R., 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. Cetakan ke – 2*, (Noerono, S., dan Rekshadiprojo, M. S., penerjemah. Penerbit Gadjah Mada University Press. Yogyakarta, hal. 442 – 456.

WHO Regional Office For The Western Pacific., 1997. *Medicinal Plants In China*, Manila.

Wijaya, R.S., 2005. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Murbei (Morus alba L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan*. Fakultas Farmasi Universitas Surabaya.

Wirjowidagdo, S. & Sitanggang, M., 2002. *Tanaman Obat untuk Penyakit Jantung, Darah Tinggi, dan Kolesterol*, Agromedia Pustaka, Jakarta, hal. 23-28.

Zainudin, M., 2000. *Metodologi dan Statistik*. Universitas Airlangga, Surabaya, hal. 52-54.

