

## **Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) terhadap Respon Inflamasi Tikus yang diinduksi Kolitis**

**Tri Fitri Yana Utami<sup>1,2</sup>, Muhammad Novrizal Abdi Sahid<sup>3,4\*</sup>, Ediati<sup>3</sup> dan Ika Puspita Sari<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi dan Teknologi, Universitas Al Irsyad Cilacap, Jl. Cerme, Cilacap, Jawa Tengah, Indonesia, 55584

<sup>3</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

<sup>4</sup>Curcumin Research Centre, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

<sup>5</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Jl. Sekip Utara, Yogyakarta, Indonesia, 55281

\*email korespondensi: [m.novrizala@ugm.ac.id](mailto:m.novrizala@ugm.ac.id)

*Diterima 16 Februari 2023, Disetujui 03 Oktober 2023, Dipublikasi 20 Oktober 2023*

**Abstrak:** Kolitis Ulseratif (KU) merupakan penyakit peradangan usus yang dapat berkembang menjadi kanker usus dan akan meningkatkan kematian jika tidak tertangani dengan baik. Pengobatan KU dilakukan dengan pemberian kortikosteroid, immunosupresan dan agen biologis, namun hal itu dapat menyebabkan munculnya penyakit lainnya. Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) mengandung senyawa flavonoid yang mampu memberikan efek preventif dan terapeutik dengan menurunkan sitokin proinflamasi sehingga diperkirakan dapat memperbaiki kondisi KU. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (EBM) terhadap KU pada tikus yang diinduksi asam asetat. EBM diperoleh dari ekstraksi metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Induksi KU dilakukan pada tikus *Sprague Dawley* menggunakan 2% asam asetat. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu: K1 (kontrol normal); K2 (kontrol negatif); K3 (Kontrol positif); K4, K5 dan K6 yaitu perlakuan berturut-turut diberi EBM dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Kemudian dilakukan pengamatan respon inflamasi dengan parameter skoring penilaian indeks aktivitas penyakit (IAP) kolitis (berat badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses), makropati lesi kolon serta rasio berat kolon/panjang kolon. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa EBM berpengaruh pada penurunan skor IAP KU, makroskopi lesi kolon dan rasio berat kolon/ panjang kolon pada dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 400 mg/kgBB dimana dosis 400 mg/kgBB menunjukkan aktivitas yang lebih baik dan menunjukkan perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kontrol negatif. EBM memberikan respon yang baik pada kondisi KU jika dinilai dengan parameter tersebut. Perbaikan respon inflamasi pada KU oleh EBM, menjadikan EBM sebagai kandidat pengobatan KU yang potensial.

**Kata kunci:** Kolitis; Ekstrak buah mengkudu; Terapi alternative; Indeks aktivitas penyakit; Inflamasi

**Abstract. The Effect of Administration of Morinda Fruit Extract (*Morinda citrifolia* Linn) on the Inflammatory Response of Rats-Induced Colitis.** Ulcerative Colitis (UC) is an inflammatory bowel disease that can develop into bowel cancer and will increase death if not handled properly. Treatment of UC is done by administering corticosteroids, immunosuppressants and biologic agents, but this can cause other diseases to emerge. *Morinda citrifolia* Linn contains flavonoid compounds which are able to provide preventive and therapeutic effects by reducing proinflammatory cytokines so that it is thought to improve the condition of UC. This study was conducted to determine the effect of Morinda Fruit Extract (MFE) on UC in acetic acid-induced rats. MFE was obtained from the extraction of the maceration method using 70% ethanol solvent. UC induction was carried out in Sprague Dawley

rats using 2% acetic acid. Mice were divided into 6 groups namely K1 (normal control); K2 (negative control); K3 (positive control); K4, K5 and K6 was EBM doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW and 400 mg/kgBW, respectively. Then the inflammatory response was observed with the scoring parameter assessing colitis disease activity index (DAI) (weight, stool consistency and the presence of blood in the stool), macrocopies of colonic lesions and the ratio of colonic weight/colon length. The results of this study indicated that MFE has an effect on reducing the DAI UC score, macroscopic colonic lesions and the ratio of colonic weight/colon length at doses of 100 mg/kgBW, 200 mg/kgBW, and 400 mg/kgBW where the dose of 400 mg/kgBW showed greater activity and showed a significant difference ( $p < 0.05$ ) compared to the negative control. MFE responded well to UC conditions when assessed by these parameters. Improvement of the inflammatory response in UC by MFE, made MFE a potential candidate for treatment of UC.

**Keywords:** Ulcerative colitis; Morinda fruit extract; Acetic acid; Disease activity index

---

## 1. Pendahuluan

Insidensi kolitis ulseratif (KU) di dunia telah meningkat dalam beberapa tahun belakangan (Rubin *et al.*, 2012). Antara tahun 1990 sampai 2017, kenaikan penderita dari 3,7 juta menjadi 6.8 juta orang, yang artinya meningkat sebesar 85,1% pada kasus umum global *inflammatory bowel disease* (IBD) (Alatab, 2020). Walaupun kasusnya di Asia juga terus meningkat, tingkat insidensi KU tertinggi terjadi di Amerika Utara dan Eropa utara yaitu mencapai 9 – 20 kasus per 100.000 penduduk per tahun dan puncak kejadian tertinggi pada usia 15 – 30 tahun. Beberapa laporan menjelaskan bahwa perkiraan risiko kanker terkait KU pada usia 10, 20, dan 30 tahun adalah 0,5-2%; 1,1-8%; dan 18% (Yamaguchi *et al.*, 2018). Penyakit ini memiliki etiologi yang tidak diketahui, tetapi respon kekebalan tubuh dan stres oksidatif dianggap sebagai kontributor utama perkembangan dan eksaserbasi KU (Jeon *et al.*, 2020). Patofisiologis KU secara umum diawali oleh adanya infeksi bakteri pada individu rentan dan dipengaruhi faktor genetik, kerusakan pada epitel *barrier*, gangguan imun, dan faktor lingkungan (Liu *et al.*, 2020; Mahfuz, 2013).

KU yang kronis dan berulang merupakan salah satu faktor utama penyebab kanker kolorektal. Keadaan tersebut sesuai dengan lokasi KU, dimana hampir 95% lokasi KU berada di daerah rektum (Sayuti, 2019). Penghambatan jalur aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) dan peningkatan ekspresi beberapa *barrier forming protein* pada sel-sel intestinal (*intestinal barrier*) seperti Claudin-3, Occludin, dan ZO-1 merupakan bagian penghambatan inflamasi pada IBD (Mayangsari dan Suzuki, 2018; Suzuki, 2013). Beberapa studi klinis pada pasien juga menunjukkan bahwa peningkatan sitokin proinflamasi IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$  pada serum dan jaringan kolon menjadi indikator adanya kondisi kolitis yang aktif (Vainer *et al.*, 2018).

Pengobatan pada KU adalah untuk meringankan gejala klinis, menginduksi dan mempertahankan remisi, mempromosikan penyembuhan mukosa, dan mengurangi kekambuhan (Kobayashi *et al.*, 2020). Selama beberapa tahun sulfasalazine digunakan sebagai standar pengobatan KU (Shin *et al.*, 2020), dan beberapa terapi lain juga digunakan seperti 5-

aminosalisilat, kortikosteroid, immunosupresan, dan agen biologis. Namun, penggunaan jangka panjang dari obat ini menyebabkan konsekuensi yang tidak menguntungkan termasuk hepatotoksisitas, gangguan darah, penyakit kardiovaskular, nefrotoksisitas, dan penekanan sumsum tulang (da Silva *et al.*, 2021; Shin *et al.*, 2020). Pemberian zat alami sebagai pengobatan dapat menjadi pilihan untuk terapi baru, dengan harapan dapat meminimalkan efek samping (Ali *et al.*, 2017; Pastrelo *et al.*, 2017).

Pemanfaatan tanaman sebagai pengobatan KU telah diteliti. Sebelumnya seledri telah memperlihatkan aktivitas antikolitis (Dewangga *et al.*, 2022; Saputra *et al.*, 2022). Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) merupakan tanaman lain yang memiliki potensi antikolitis. Polisakarida pada mengkudu dapat menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi dan menghambat produksi oksida nitrat (NO), menurunkan regulasi ekspresi IKK $\alpha/\beta$ , I- $\kappa$ B $\alpha$ , dan NF- $\kappa$ B, p65, dan siklooksigenase-2 (COX-2), yang berarti menunjukkan aktivitas antiinflamasi potensial (Batista *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2020; Sousa *et al.*, 2018). Mengkudu secara klinis dapat digunakan pada kondisi peradangan, kanker, diabetes dan infeksi bakteri dan virus (Singh dan Sharma, 2020).

Adanya hasil penelitian mengenai efek antiinflamasi pada mengkudu menjadikan mengkudu sebagai kandidat terapi pada penyakit KU. Namun penelitian tentang aktifitas antiinflamasi ekstrak buah mengkudu secara spesifik pada penyakit KU belum banyak dilakukan. Tujuan dari penelitian yang akan dilakukan ini adalah untuk mengetahui efek pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (EBM) terhadap kondisi KU pada tikus yang diinduksi asam asetat. Pemberian asam asetat secara intrarektal dapat menginduksi peradangan mukosa dan kerusakan jaringan yang mirip dengan patologi KU serta memiliki gambaran histopatologi yang sama pada manusia (Owusu *et al.*, 2020; Randhawa *et al.*, 2014). Pengamatan dilakukan meliputi Indek Aktivitas Penyakit (IAP) dengan kriteria penurunan berat badan, konsistensi feses dan ada tidaknya keberadaan darah pada feses, serta pengamatan secara makroskopis kolon.

## **2. Bahan dan Metode**

### **2.1. Bahan**

Buah mengkudu diambil dari Cilacap, Jawa Tengah, Indonesia. Tanaman ini telah diidentifikasi di Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia dengan nomor 29.6.6/UN1/FFA.2/B.F/PT/2022. Asam asetat (Merck, No.1.006.2500), aquades (PT. Brataco), Na-CMC 0,25% (Sigma No. 419273), larutan NaCl (PT Widatra Bhakti, No. 410101), *aqua pro injection* (PT. Ikaparmindo Putramas), sulfasalazine (Sulfitis®). Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi persyaratan etik oleh Laboratorium

Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) berdasarkan surat keterangan kelainan etik nomor 00036/04/LPPT/X1/2022.

## 2.2. Metode

### 2.2.1. Persiapan sampel buah mengkudu

Sampel buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) sebanyak 5 kg dibersihkan dengan air mengalir kemudian dikeringkan dengan cara di angin-anginkan pada suhu 25°C. Sampel yang diambil merupakan buah mengkudu yang mengkal memiliki ciri yaitu berbau khas mengkudu, buah yang berwarna hijau dengan sedikit putih, diameter buah sekitar 8 cm, jarak mata merata, memiliki biji yang banyak dan berwarna putih. Kemudian buah mengkudu dirajang menjadi ukuran lebih kecil sekitar 1-2 cm secara melintang. Dilakukan pengeringan sampai kadar air sampel tidak lebih dari 10% dengan oven pengering suhu 65°C. Kemudian sampel diblender untuk mendapatkan serbuk dan diayak dengan ayakan mesh 40 untuk selanjutnya di ekstraksi.

### 2.2.2. Persiapan pembuatan ekstrak buah mengkudu

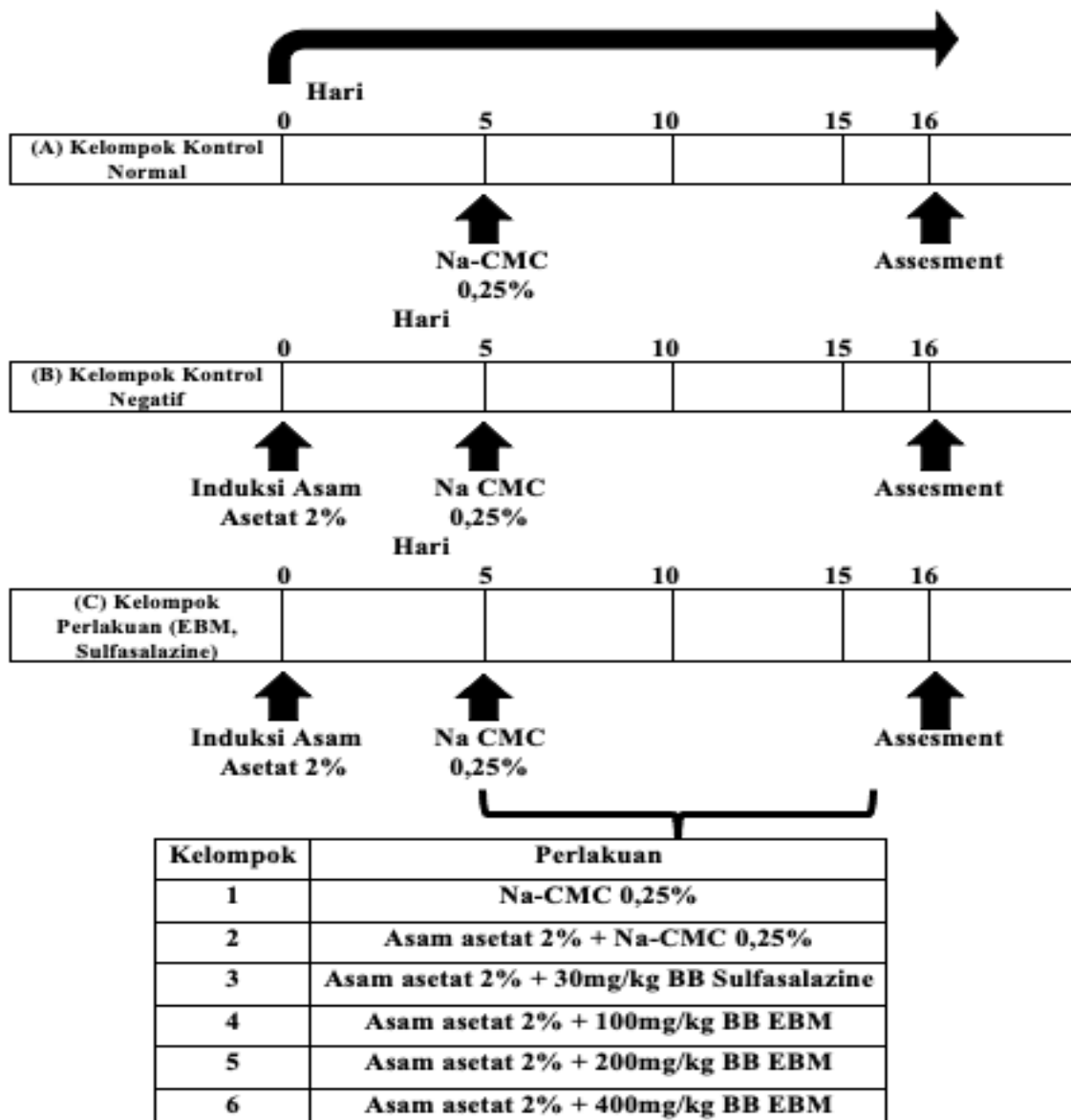
Serbuk buah mengkudu sebanyak 200 gr di ekstraksi secara maserasi pada suhu 25°C dalam 1000 ml pelarut Etanol 70% selama 3x24 jam (1:5). Proses maserasi diulang 3 kali dengan pelarut dan volume pelarut yang sama. Ekstrak etanol dikumpulkan dan diuapkan dengan *rotary evaporator* vakum sehingga diperoleh ekstrak etanol kental. Kemudian dilakukan perhitungan rendemen.

### 2.2.3. Perlakuan hewan percobaan

Sebelum perlakuan, hewan uji diadaptasikan terhadap lingkungan dan makanan selama 7 hari. Hewan uji yang digunakan adalah tikus galur *Sprague Dawley* usia 9-11 minggu dengan bobot 200 - 220g berjumlah 30 ekor yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM dan dipelihara dalam laboratorium standar dengan penerangan 12 jam terang dan 12 jam gelap. Tikus ditempatkan pada kandang berbahan polikarbonat transparan dan tahan gigitan. Suhu dikendalikan pada  $23 \pm 2$  °C dan kelembaban 50 – 70%. Diberikan pakan standar Rat Bio (PT. Citra Ina FeedMill) dan air matang secara ad libitum. Tikus ditempatkan pada kandang yang sama dengan kondisi yang dikendalikan pada suhu  $23 \pm 2$  °C dan kelembaban 50 – 70%.

### 2.2.4. Induksi kolitis ulseratif

Sebelum dilakukan induksi KU dengan asam asetat 2%, dibuat larutan asam asetat 2% dengan menyiapkan 2 mL asam asetat glasial kemudian dilarutkan dalam saline 0,9% sebanyak 100 mL. Mencit dipuasakan selama 24 jam sebelum dilakukan induksi. Dilakukan anestesi dengan ketamin dengan dosis 100 mg/kg intraperitoneal, kemudian 200 µL asam asetat 2% diberikan melalui intrarectal menggunakan kanula yang dimasukkan melalui anus sepanjang



**Gambar 1.** Skema desain hewan percobaan eksperimental colitis. Keterangan: (A) Kelompok kontrol normal, diberikan Na-CMC 0,25% pada hari ke-6 sampai hari ke-15; (B) Kelompok control negative diberikan Asam Asetat 2% intrarectal pada hari ke-1 dan diberikan Na-CMC 0,25% pada hari ke-6 sampai hari ke-15; (C) Kelompok perlakuan terdiri dari 4 kelompok uji, diberikan Asam Asetat 2% intrarektal pada hari ke-1, dan diberikan masing-masing 100 mg/kgBB, 200mg/kgBB, 400mg/kgBB Ekstrak Buah Mengkudu (EBM), atau Sulfasalazin 30 mg/kgBB pada hari ke 6 sampai hari ke-15.

1 – 2 cm dan asam asetat diinjeksikan secara perlahan dan hati – hati (Arafat *et al.*, 2021; Ercan *et al.*, 2019). Skema desain hewan percobaan dapat dilihat pada Gambar 1. Dikatakan mengalami KU jika pada hewan uji mengalami tanda seperti penurunan berat badan, konsistensi feses yang lembek hingga mengalami diare dan ditemukan keberadaan darah pada feses (Jeengar *et al.*, 2017).

### 2.3. Evaluasi Kondisi Kolitis Ulseratif (KU)

Indeks aktivitas penyakit (IAP) dinilai dengan skoring aktivitas KU yang dilakukan pada setiap kelompok selama periode perlakuan meliputi; bobot badan, konsistensi feses, dan keberadaan darah pada feses (Tabel 1). Penilaian IAP pada tikus dilakukan dengan menggunakan persamaan berikut, menurut metode (Bang and Lichtenberger, 2016),  $IAP = (\text{skor penurunan berat badan} + \text{skor konsistensi feses} + \text{keberadaan darah dalam feses})/3$  dan dibandingkan dengan tiap kelompok perlakuan untuk mengetahui tingkat keparahan KU.

**Tabel 1.** Skoring indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif (Bang and Lichtenberger, 2016).

Skor	Penurunan Berat Badan (%)	Konsistensi Feses	Keberadaan Darah pada Feses
0	<1	Normal	Negatif
1	1 – 5	<i>Loose stools</i>	Negatif
2	5 – 10	<i>Loose stools</i>	Positif
3	10 – 15	Diare	Positif

### 2.4. Pengamatan Makroskopis Skor Lesi Kolon

Pengamatan makroskopik skor lesi kolon dilakukan dengan mengorbankan tikus kemudian abdomen dibuka dan diambil kolon distal. Jaringan kolon dicuci menggunakan larutan NaCl 0,9% dan diukur berat basahnya kemudian luas serta diameter *ulcer* diukur dengan penggaris. Kemudian, jaringan usus diletakkan pada plat kaca tipis dan diamati terjadinya radang pada jaringan mukosa dan dievaluasi secara makroskopik melalui skala penilaian atau skoring seperti yang tersaji pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Skor Kerusakan Makroskopik Kolon (Minaiyan *et al.*, 2014)

Skor	Penampakan Kolon
0	Tidak ada kerusakan
1	Terjadi hiperemia lokal, tetapi tidak ada ulkus
2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan
3	Terjadi ulkus linier dengan inflamasi di satu tempat
4	Terjadi ulserasi dan peradangan di dua atau lebih tempat
5	Terjadi peradangan >1 cm di sepanjang usus besar
6-10	Terjadi peradangan lokal >2 cm di sepanjang usus besar, dengan kuantifikasi meningkat menjadi 1 untuk setiap sentimeter tambahan

### 2.5. Analisis Data

Data yang terkumpul kemudian dianalisis secara statistik. Tes Kolmogorov untuk mengetahui distribusi data dilanjutkan uji homogenitas kemudian uji ANOVA dan Post Hoc Test dengan  $p < 0,05$  untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan antar kelompok.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1. Evaluasi Ekstrak Buah Mengkudu

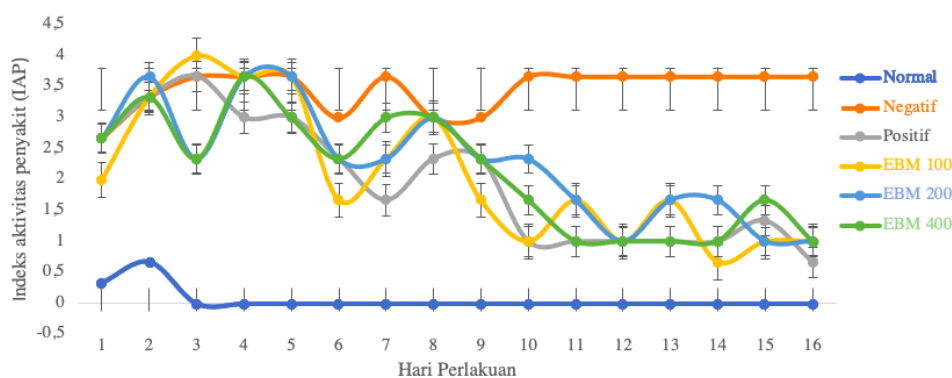
Berdasarkan perhitungan rendemen, diperoleh nilai rendemen bobot EBM adalah 26%. Perhitungan rendemen dari suatu sampel sangat diperlukan karena untuk mengetahui banyaknya

ekstrak yang diperoleh selama proses ekstraksi. Selain itu, data hasil rendemen tersebut memiliki hubungann dengan senyawa aktif dari suatu sampel sehingga apabila jumlah rendemen semakin banyak maka jumlah senyawa aktif yang terkandung dalam sampel juga semakin banyak. Sebagaimana yang telah dilaporkan Harborne (1987) bahwa tingginya senyawa aktif yang terdapat pada suatu sampel ditunjukkan dengan tingginya jumlah rendemen yang dihasilkan.

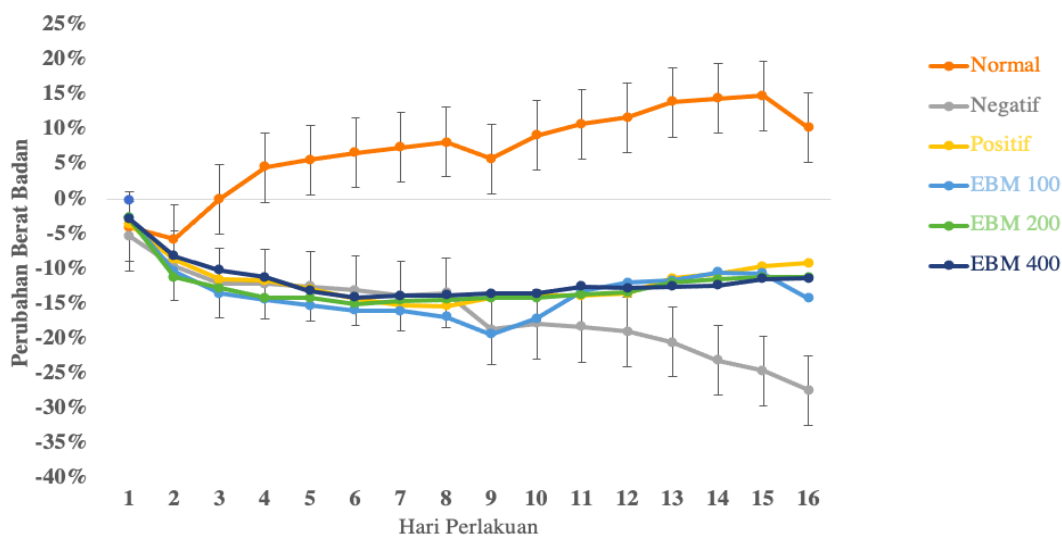
### 3.2. Evaluasi indeks aktivitas penyakit (IAP)

Salah satu indeks standar penilaian prognosis KU adalah IAP (Wu *et al.*, 2019). Hasil pengamatan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif pada tikus setelah diinduksi asam asetat 2% dengan pemberian EBM dapat dilihat pada Gambar 3. Beberapa senyawa seperti DSS secara signifikan meningkatkan IAP (Zheng *et al.*, 2022). Asam asetat 2% pada penelitian ini juga signifikan meningkatkan skor IAP. Penyakit KU ditandai dengan feses berlendir dan berdarah, demam, diare, dan tenesmus rektal (Akiho, 2015). Seperti yang diharapkan, asam asetat menyebabkan penurunan bobot dan kenaikan skor IAP dimulai pada hari kedua setelah pemberian (Gambar 2). Pemberian asam asetat 2% pada hari pertama langsung membuat kolon iritasi dan menyebabkan konsistensi feses menjadi lembek sampai diare. Adanya darah pada feses juga ditemukan pada hari pertama sampai hari keenam.

Penurunan berat badan terjadi kemungkinan karena hewan uji mengalami diare, nafsu makan berkurang, dan berkurangnya absorpsi nutrisi. Pada kelompok normal, pakan cenderung lebih cepat habis dibandingkan dengan kelompok KU. Penurunan berat badan pada kelompok kontrol negatif pasca pemberian induksi asam asetat 2% memiliki tingkat penurunan berat badan paling tinggi setiap harinya. Tingkat keparahan KU dapat dilihat dari penurunan berat badan (Tinh *et al.*, 2021).



**Gambar 2.** Pengaruh pemberian EBM terhadap prosentase penurunan berat badan pada tikus yang diinduksi Asam asetat 2%. Data ditampilkan sebagai rata-rata  $\pm$  SEM (n=5). Keterangan: Normal = Na-CMC 0,25%, Negatif = Kontrol Negatif Asam Asetat 2%, Positif = Kontrol Positif Sulfasalazine dosis 30mg/kgBB, EBM 100 = EBM dosis 100 mg/kgBB, EBM 200 = EBM dosis 200 mg/kgBB, EBM 400 = EBM dosis 400 mg/kgBB.  $p < 0,05$  vs Kontrol Negatif.



**Gambar 3.** Grafik indeks aktivitas penyakit (IAP) kolitis tiap kelompok. Data ditampilkan sebagai rata-rata dari skoring indeks aktivitas kolitis  $\pm$  SEM ( $n=5$ ). Keterangan: Normal = Na-CMC 0,25%, Negatif = Kontrol Negatif Asam Asetat 2%, Positif = Kontrol Positif Sulfasalazine dosis 30mg/kgBB, EBM 100 = EBM dosis 100 mg/kgBB, EBM 200 = EBM dosis 200 mg/kgBB, EBM 400 = EBM dosis 400 mg/kgBB.  $p<0,05$  vs Kontrol Negatif.

Pada kelompok perlakuan EBM dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB masing-masing memberikan penurunan skoring IAP, dan dosis 400 mg/kgBB memperlihatkan penurunan lebih baik dari dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB dari hari ke 8 sampai hari ke 16. Pemberian EBM dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan kontrol negatif pada hari ke 2 sampai hari ke 10 pemberian EBM yang perbedaannya tampak jelas pada grafik, tetapi pemberian EBM dosis 400 mg/kgBB tidak lebih baik dari kontrol positif.

### 3.3. Pengamatan Makroskopis Skor Lesi Kolon

Penyakit radang usus ditandai dengan peradangan usus yang tidak terkendali, tidak spesifik, dimediasi oleh sistem imun dan dapat diklasifikasikan sebagai penyakit Crohn atau kolitis ulseratif (Zheng *et al.*, 2022). Pada KU juga terjadi perluasan peradangan usus serta gangguan fungsi penghalang epitel. Pengamatan makroskopis skor lesi kolon perlu dilakukan untuk menilai EBM sebagai kandidat pengobatan KU, data skor kerusakan makroskopis kolon dapat dilihat pada Tabel 3. Analisis makroskopis mengungkapkan morfologi patologis jaringan yang jelas untuk kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan perlakuan EBM (Gambar 4). Pada kelompok ini ditemukan skor kerusakan makroskopis 2 untuk kelompok kontrol positif dan perlakuan EBM dosis 200 dan 400 mg/kgBB. Skor 2 ini menandakan bahwa terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan. Sedangkan untuk EBM dosis 100 mg/kgBB menunjukkan skor 3 yang artinya terjadi ulkus linier dengan inflamasi di satu tempat. Ulkus merupakan tanda awal terjadinya KU. Disrupsi pada *tight junction* dan lapisan mukus pada epitel usus dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel. Hal ini mengakibatkan produksi sitokin



pronflamasi (TNF- $\alpha$ , IL 12, 23, 6 dan 1 $\beta$ ) dengan diaktivasinya jalur NF-kB. Permeabilitas usus dapat meningkat ketika terjadi inflamasi kolon baik karena cedera, disbiosis maupun pemberian induksi inflamasi pada usus (Michielan and D'Incà, 2015). Hal tersebut menyebabkan erosi pada mukosa permukaan sel epitel menjadi rusak dan deformitas integritas sel epitel, sehingga meningkatkan permeabilitas mukosa kolon. Hal ini terjadi pada kelompok kontrol negatif, dimana skor kerusakan makroskopisnya adalah 4, yang artinya terjadi ulserasi dan peradangan di dua atau lebih tempat.

**Tabel 3.** Data skor kerusakan makroskopik kolon pada pengamatan makroskopis sebagai kandidat pengobatan Kolitis Ulseratif.

Kelompok (n=6)	Rerata skor (mean $\pm$ SEM)	Skor kerusakan makroskopis kolon kelompok	Keterangan
1	0 $\pm$ 0	0	Tidak ada kerusakan
2	3,6 $\pm$ 0,871	4	Terjadi ulserasi dan peradangan di dua atau lebih tempat
3	1,8 $\pm$ 0,75	2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan
4	3 $\pm$ 0,408	3	Terjadi ulkus linier dengan inflamasi di satu tempat
5	2,2 $\pm$ 0,374	2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan
6	2,25 $\pm$ 0,25	2	Terjadi ulkus linier tanpa inflamasi yang signifikan

Dalam studi *in vitro*, aktivitas anti-inflamasi terdeteksi dalam jus buah mengkudu, dengan mengukur aktivitas penghambatan langsungnya pada siklooksigenase (COX)-1 dan -2 (Dussosoy *et al.*, 2011). Buah mengkudu juga memberikan efek pengurangan edema kaki pada tikus yang diinduksi karagenan, hal ini mengungkapkan efek anti-inflamasi yang kuat sebanding dengan obat inflamasi non-steroid, seperti asam asetilsalisilat, indometasin dan celecoxib, tanpa efek samping (Su *et al.*, 2005).

Senyawa flavonoid dalam kandungan mengkudu diduga memiliki peran dalam perbaikan makroskopis lesi kolon kondisi KU. Senyawa flavonoid mengkudu mengandung senyawa aktif seperti skopoletin dan quercetin yang diketahui memiliki manfaat sebagai antiinflamasi melalui penghambatan COX 2 (Kwon *et al.*, 2021; Purwanto dan Martono, 2020; Rezeki and Vdirachmilla, 2017) Pada penelitian ini kandungan flavonoid total dinyatakan sebagai mg ekivalen kuersetin tiap 1 gr berat ekstrak (mgEQ/g ekstrak), yaitu 9,973 mgEQ/g ekstrak. Ekstrak etanol mengkudu mengandung flavonoid total sebesar 5,9 mgQE/g ekstrak dan skopoletin 2,45 mg/g berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Antika *et al.*, 2022; Meilawati *et al.*, 2021). Efek perbaikan KU oleh mengkudu juga ditunjukkan oleh efek pengurangan infiltrasi neutrofil, stres oksidatif, aksi sitokin pro-inflamasi, dan ekspresi COX-2 dan iNOS di sel kolon (Kwon *et al.*, 2021) Penggunaan mengkudu dapat dijadikan sebagai

pilihan terapi KU karena memiliki efek immunomodulator dan berpengaruh pada peningkatan kekuatan lumen usus dengan mekanisme menurunkan kerusakan histopatologis dan menurunkan ekspresi mRNA IL-6 dan IFN- $\gamma$  dan ekspresi mRNA IL-10 (Batista *et al.*, 2020).



**Gambar 4.** Kondisi Makroskopi Lesi Kolon. Data ditampilkan mewakili tiap kelompok perlakuan. Keterangan: Normal = Na-CMC 0,25%, Negatif = Kontrol Negatif Asam Asetat 2%, Positif = Kontrol Positif Sulfasalazine dosis 30mg/kgBB, EBM 100 = EBM dosis 100 mg/kgBB, EBM 200 = EBM dosis 200 mg/kgBB, EBM 400 = EBM dosis 400 mg/kgBB.

**3.4. Pengamatan panjang dan berat kolon**

Perbedaan panjang dan berat kolon tikus disajikan pada Tabel 4. Salah satu tanda khas kolitis adalah pemendekan usus besar dan edema pada usus tersebut (Senol *et al.*, 2015). Pemberian asam asetat mampu mengurangi panjang kolon secara signifikan. Rasio berat usus besar terhadap panjang usus besar umumnya digunakan untuk secara tidak langsung memahami luasnya edema (semakin besar rasionya, semakin parah edemanya) (Chen *et al.*, 2017). Rasio berat usus besar terhadap panjang usus besar (mg/cm) meningkat secara signifikan pada tikus yang diinduksi asam asetat 2% (249,71 mg/cm) dibandingkan dengan tikus normal (48,71 mg/cm) (Tabel 4). Jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan EBM, perbedaan dosis tidak berbeda signifikan terhadap rasio berat/panjang kolon. Penambahan berat pada kolon berkaitan dengan adanya inflamasi jaringan kolon. Inflamasi yang terjadi karena penyakit seperti KU yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan mediator inflamasi yang

**Tabel 4.** Rasio Panjang dan berat kolon pada pemberian ekstrak buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn) terhadap respon inflamasi tikus yang diinduksi kolitis.

Kelompok (n=6)	Panjang usus (cm) (mean $\pm$ SEM)	Berat usus (mg) (mean $\pm$ SEM)	Rasio berat usus/panjang usus (mg/cm)
1	14 $\pm$ 0,62	682 $\pm$ 0,037	48,71
2	7 $\pm$ 0,75	1748 $\pm$ 0,298	249,71
3	11 $\pm$ 0,303	1810 $\pm$ 0,703	164,54
4	10 $\pm$ 0,826	1915 $\pm$ 0,276	191,5
5	9 $\pm$ 1,240	1700 $\pm$ 0,301	188,88
6	12 $\pm$ 1,158	2197,5 $\pm$ 1,158	183,12

keluar, sehingga proses filtrasi (proses pengeluaran cairan dari kapiler pada jaringan) meningkat namun proses reabsorpsi menurun yang menyebabkan terjadinya ketidak seimbangan cairan

pada sel-sel jaringan (edema) yang berdampak pada peningkatan berat jaringan kolon (Hagar *et al.*, 2007). Tikus yang diberi perlakuan EBM dengan dosis berbeda memiliki perbedaan yang signifikan dengan tikus yang diberi perlakuan asam asetat, dan sangat berbeda dengan tikus normal, sehingga terbukti bahwa dosis perlakuan EBM yang berbeda dapat menghilangkan edema jaringan usus besar.

#### 4. Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak buah mengkudu (*Morinda citrifolia* Linn.) menurunkan indeks aktivitas penyakit kolitis ulseratif, makroskopi lesi kolon dan rasio berat kolon/panjang kolon ( $p < 0,05$ ) pada kolitis. Dosis 400 mg/kgBB menunjukkan aktivitas yang lebih baik dan menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kontrol negatif.

#### Ucapan Terimakasih

Kami berterimakasih kepada kepada koresponding author dan Program Hibah Dikti Penelitian Disertasi Doktor (PDD) Nomor: 033/E5/PG.02.00/2022 atas pendanaan penelitian ini. Terimakasih kepada teknisi dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada atas bantuan dan bimbingannya.

#### Deklarasi Konflik Kepentingan

Semua penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap penelitian dan publikasi naskah ini.

#### Daftar Pustaka

- Akiho, H. (2015). Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 6(4), 219. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.219>
- Alatab, S. (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), 17–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
- Ali, A. A., Abd Al Haleem, E. N., Khaleel, S. A. H., and Sallam, A. S. (2017). Protective effect of cardamonin against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Pharmacological Reports*, 69(2), 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.002>
- Antika, L. D., Tasfiyati, A. N., Hikmat, H., and Septama, A. W. (2022). Scopoletin: A review of its source, biosynthesis, methods of extraction, and pharmacological activities. In *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences* (Vol. 77, Issues 7–8, pp. 303–316). De Gruyter Open Ltd. <https://doi.org/10.1515/znc-2021-0193>
- Arafat, E. A., Marzouk, R. E., Mostafa, S. A., and Hamed, W. H. E. (2021). Identification of the Molecular Basis of Nanocurcumin-Induced Telocyte Preservation within the Colon of Ulcerative Colitis Rat Model. *Mediators of Inflammation*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7534601>
- Bang, B., and Lichtenberger, L. M. (2016). Methods of inducing inflammatory bowel disease in mice. *Current Protocols in Pharmacology*, 2016, 5.58.1-5.58.42. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0558s47>
- Batista, J. A., Magalhães, D. de A., Sousa, S. G., Ferreira, J. dos S., Pereira, C. M. C., Lima, J. V. do N., de Albuquerque, I. F., Bezerra, N. L. S. D., de Brito, T. V., Monteiro, C. E. da

- S., Franco, A. X., Di Lenardo, D., Oliveira, L. A., Feitosa, J. P. de A., de Paula, R. C. M., Barros, F. C. N., Freitas, A. L. P., de Oliveira, J. S., Vasconcelos, D. F. P., ... Barbosa, A. L. dos R. (2020). Polysaccharides derived from *Morinda citrifolia* Linn reduce inflammatory markers during experimental colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 248(May 2019). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112303>
- Chen, X., Zhao, X., Wang, H., Yang, Z., Li, J., and Suo, H. (2017). Prevent effects of *Lactobacillus fermentum* HY01 on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Nutrients*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/nu9060545>
- da Silva, P. R., do Carmo Alves de Lima, M., Souza, T. P., Sandes, J. M., da Conceição Alves de Lima, A., Neto, P. J. R., dos Santos, F. A. B., Alves, L. C., da Silva, R. M. F., de Moraes Rocha, G. J., and da Cruz Filho, I. J. (2021). Lignin from *Morinda citrifolia* leaves: Physical and chemical characterization, in vitro evaluation of antioxidant, cytotoxic, antiparasitic and ultrastructural activities. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193(September), 1799–1812. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.013>
- Dewangga, A., Saputra, C., Sahid, M. N. A., and Gani, A. P. (2022). Ekstrak Etanolik Seledri (*Apium graveolens* L.) Memperbaiki Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif dan Makroskopik Panjang Kolon Pada Tikus Yang di Induksi Asam Asetat. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(1), 71. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i1.55884>
- Dussosoy, E., Brat, P., Bony, E., Boudard, F., Poucheret, P., Mertz, C., Giannis, J., and Michel, A. (2011). Characterization, anti-oxidative and anti-inflammatory effects of Costa Rican noni juice (*Morinda citrifolia* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.08.063>
- Ercan, G., Yigitturk, G., and Erbas, O. (2019). Therapeutic effect of adenosine on experimentally induced acute ulcerative colitis model in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 34(12). <https://doi.org/10.1590/s0102-865020190120000004>
- Hagar, H. H., el Medany, A., el Eter, E., and Arafa, M. (2007). Ameliorative effect of pyrrolidinedithiocarbamate on acetic acid-induced colitis in rats. *European Journal of Pharmacology*, 554(1), 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.09.066>
- Harborne, J. B. (1987). *Metode Fitokimia Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan: Vol. Terbitan Kedua*. Penerbit ITB Bandung.
- Jeengar, M. K., Thummuri, D., Magnusson, M., Naidu, V. G. M., and Uppugunduri, S. (2017). Uridine Ameliorates Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Colitis in Mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04041-9>
- Jeon, Y. D., Lee, J. H., Lee, Y. M., and Kim, D. K. (2020). Puerarin inhibits inflammation and oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis mice model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 124(November 2019), 109847. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109847>
- Kobayashi, T., Siegmund, B., le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., and Hibi, T. (2020). *Ulcerative colitis*. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>
- Kwon, S. H., Kothari, D., Jung, H. I., Lim, J. M., Kim, W. L., Kwon, H. C., Han, S. G., Seo, S. M., Choi, Y. K., and Kim, S. K. (2021). Noni juice-fortified yogurt mitigates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice through the modulation of inflammatory cytokines. *Journal of Functional Foods*, 86, 104652. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104652>
- Lee, D., Yu, J. S., Huang, P., Qader, M., Manavalan, A., Wu, X., Kim, J., Pang, C., Cao, S., Kang, K. S., and Kim, K. H. (2020). Identification of Anti-Inflammatory Compounds from *Molecules*, 25(4968), 1–12.
- Liu, K., Li, G., Guo, W., and Zhang, J. (2020). The protective effect and mechanism of pedunculoside on DSS (dextran sulfate sodium) induced ulcerative colitis in mice. *International Immunopharmacology*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107017>

- Mahfuz, M. (2013). Inflammatory bowel disease: Foiling inflammatory bowel disease. *Science Translational Medicine*, 5(209), 1–29. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007773>
- Mayangsari, Y., and Suzuki, T. (2018). Resveratrol enhances intestinal barrier function by ameliorating barrier disruption in Caco-2 cell monolayers. *Journal of Functional Foods*, 51, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.10.009>
- Meilawati, L., Ernawati, T., Triana Dewi, R., and Lia Meilawati, S. (2021). Study of Total Phenolic, Total Flavonoid, Scopoletin Contents and Antioxidant Activity of Extract of Ripened Noni Juice.
- Michielan, A., and D'Incà, R. (2015). *Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. In Mediators of Inflammation (Vol. 2015)*. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/628157>
- Minaiyan, M., Asghari, G., Taheri, D., Saeidi, M., and Nasr-Esfahani, S. (2014). Anti-inflammatory effect of *Moringa oleifera* Lam. seeds on acetic acid-induced acute colitis in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 4(2), 127–136.
- Owusu, G., Obiri, D. D., Ainooson, G. K., Osafo, N., Antwi, A. O., Duduyemi, B. M., and Ansah, C. (2020). Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Sprague Dawley Rats Is Suppressed by Hydroethanolic Extract of *Cordia vignei* Leaves through Reduced Serum Levels of TNF- $\alpha$  and IL-6. *International Journal of Chronic Diseases*, 2020, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/8785497>
- Pastrelo, M. M., Dias Ribeiro, C. C., Duarte, J. W., Pitelli, A., Gollücke, B., Artigiani-Neto, R., Ribeiro, D. A., Miszputen, S. J., Tizuko, C., Oshima, F., Paula, A., and Paiotti, R. (n.d.). Effect of Concentrated Apple Extract on Experimental Colitis Induced by Acetic Acid.
- Purwanto, P., and Martono, S. (2020). Activity of Noni Fruit (*Morinda citrifolia* L.) Ethanolic Extract on Class mu Glutathione S-Transferase of Lung Rat. In Indones. *J. Cancer Chemoprevent* (Vol. 11, Issue 1).
- Randhawa, P. K., Singh, K., Singh, N., and Jaggi, A. S. (2014). A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents. *In Korean Journal of Physiology and Pharmacology* (Vol. 18, Issue 4, pp. 279–288). Korean Physiological Soc. and Korean Soc. of Pharmacology. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.4.279>
- Rezeki, S. R. I., and Vidirachmilla, N. (2017). The Effect of Noni Leaves Extract (*Morinda citrifolia* L) on Wound Healing Percentage of Traumatic Ulcer In Oral Mucosa of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) by In Vivo. 10(4), 1735–1740.
- Rubin, D. C., Shaker, A., and Levin, M. S. (2012). Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Frontiers in Immunology*, 3, 107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00107>
- Saputra, C., Dewangga, A., Sahid, M. N. A., dan Nugroho, A. K. (2022). Pengaruh Pemberian Suspensi Serbuk dan Nanopartikel Seledri (*Apium graveolens*) Terhadap Kondisi Kolitis Pada Mencit yang Diinduksi DSS (Dextran Sodium Sulphate). *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(3), 257. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i3.55947>
- Sayuti, M. (2019). Kanker Kolorektal. In *Jurnal Averrous* (Vol. 5, Issue 2).
- Senol, A., Isler, M., Sutcu, R., Akin, M., Cakir, E., Ceyhan, B. M., and Kockar, M. C. (2015). Kefir treatment ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 21(46), 13020–13029. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i46.13020>
- Shin, M. R., Seo, B. il, Roh, S. S., and Park, H. J. (2020). New approach of medicinal herbs and sulfasalazine mixture on ulcerative colitis induced by dextran sodium sulfate. *World Journal of Gastroenterology*, 26(35), 5272–5286. <https://doi.org/10.3748/WJG.V26.I35.5272>
- Singh, B., and Sharma, R. A. (2020). Indian *Morinda* species: A review. *Phytotherapy Research*, 34(5), 924–1007. <https://doi.org/10.1002/ptr.6579>

- Sousa, S. G., Oliveira, L. A., de Aguiar Magalhães, D., de Brito, T. V., Batista, J. A., Pereira, C. M. C., de Souza Costa, M., Mazulo, J. C. R., de Carvalho Filgueiras, M., Vasconcelos, D. F. P., da Silva, D. A., Barros, F. C. N., Sombra, V. G., Freitas, A. L. P., de Paula, R. C. M., de Andrade Feitosa, J. P., and dos Reis Barbosa, A. L. (2018). Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni). *Carbohydrate Polymers*, 197(2819), 515–523. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.042>
- Su, B. N., Pawlus, A. D., Jung, H. A., Keller, W. J., McLaughlin, J. L., and Kinghorn, A. D. (2005). Chemical constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their antioxidant activity. *Journal of Natural Products*, 68(4), 592–595. <https://doi.org/10.1021/np0495985>
- Suzuki, T. (2013). Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 70, Issue 4, pp. 631–659). <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1070-x>
- Tinh, N. T. T., Sitolo, G. C., Yamamoto, Y., and Suzuki, T. (2021). Citrus limon peel powder reduces intestinal barrier defects and inflammation in a colitic murine experimental model. *Foods*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/foods10020240>
- Vainer, N., Dehlendorff, C., and Johansen, J. S. (2018). Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 51). [www.oncotarget.com](http://www.oncotarget.com)
- Wu, M., Li, P., An, Y., Ren, J., Yan, D., Cui, J., Li, D., Li, M., Wang, M., and Zhong, G. (2019). Phloretin ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice by regulating the gut microbiota. *Pharmacological Research*, 150. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104489>
- Yamaguchi, S., Sasaki, K., Kato, H., Fukudo, S., Iwakiri, R., Kamiya, T., Motoya, S., Murakami, K., Nagahara, A., Suzuki, H., Watanabe, T., Takahashi, S., Chan, F. K. L., Hahm, K. B., Kachintorn, U., Ming, F. K., Rani, A. A., Sollano, J. D., and Zhu, Q. (2018). Questionnaire-based survey on management of ulcerative colitis-associated cancer in east asian countries. *Digestion*, 99(1), 86–94. <https://doi.org/10.1159/000494419>
- Zheng, J., Li, H., Zhang, P., Yue, S., Zhai, B., Zou, J., Cheng, J., Zhao, C., Guo, D., and Wang, J. (2022). Paeonol Ameliorates Ulcerative Colitis in Mice by Modulating the Gut Microbiota and Metabolites. *Metabolites*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/metabo12100956>

