



## Efek Ekstrak Etanol *Morinda Citrifolia* L (Mengkudu) Terhadap Kadar Gula Darah, Jumlah Neutrofil, dan Fibronektin Glomerulus Tikus Diabetes Mellitus

Indranilla Kustarini \*, Sri Sinto Dewi \*\*, Ika Pawitra M \*\*\*

### ABSTRACT

*Ethanol extract of Morinda citrifolia L (mengkudu), blood glucose, neutrophyl count, and glomerulus fibronectin in diabetes mellitus rat*

**Background:** Diabetes mellitus is a metabolic disease which caused by the present of insulin abnormality. Diabetes is shown by hyperglycemia to release free radical, superoxide, that induce oxidative stress. This stress will increase mesangial matrix production in glomerulus such as fibronectin. Ethanol extract *Morinda citrifolia* contain fenolat and flavonoid which have antioxidant system to block the oxidative stress. This research purpose was to analyze the effect of ethanol extract *Morinda citrifolia* to blood glucose, neutrophyl count, glomerulus fibronectin of diabetes mellitus rats.

**Method:** Using the post test only control group design, diabetic Sprague Dawley rats induced streptozotocin dose 40mg/kgBW, were divided into 4 groups of grading doses (10, 20, 40, 80mg/dl) of ethanol extract *Morinda* group and 1 control group. Each group used 6 male rat. Blood glucose, neutrophyl count and glomerular fibronectin were examined. Data analyze with Kruskall Wallis and ANOVA using SPSS ver 15.0

**Result:** The mean of blood glucose before and after treating with extract ethanol *Morinda* were 553.04mg/dl and 408.81mg/dl respectively. Different score of neutrophyl count was  $p=0.0574$  and fibronectin expression was  $p=0.000$ . Ethanol extract *Morinda citrifolia* can reduce blood glucose, and the fibronectin expression in glomerulus of diabetic rats significantly, but not for neutrophyl count. The lowest fibronectin expression occurred on dose 20 mg/dl.

**Conclusion:** Extract ethanol *Morinda citrifolia* L (Mengkudu) improve diabetic nephropathy through reducing blood glucose, neutrophyl count, and fibronectin.

**Keyword:** *Morinda citrifolia*, blood glucose, neutrophyl count, glomerular fibronektin

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang disebabkan karena adanya kelainan sekresi atau kerja insulin. Diabetes mellitus ditandai dengan adanya hiperglikemi, dimana pada kondisi ini akan melepaskan radikal bebas, superoksid, yang akan menyebabkan stres oksidatif, dengan akibat kerusakan sel baik sel neutrofil, sel mesangial ginjal yang akan mengeluarkan matrik ekstra sel berupa fibronektin. Ekstrak etanol *Morinda citrifolia* L memiliki kandungan fenolat dan flavonoid, dapat membantu sistem antioksidan dalam tubuh yang dapat mengatasi stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek ekstrak etanol *Morinda citrifolia* L terhadap kadar gula darah, jumlah neutrofil, dan ekspresi fibronektin glomerulus tikus diabetes mellitus.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan pendekatan post test only control group design pada tikus Sprague Dawley yang diinduksi Streptozotocin (dosis 40mg/kgBB) sehingga menjadi DM, kemudian dikelompokkan menjadi 4 kelompok perlakuan ekstrak etanol *Morinda citrifolia* L (Mengkudu) dengan dosis 10, 20, 40, 80mg/dl dan 1 kelompok kontrol DM. Data dianalisis menggunakan uji Kruskal Wallis dan ANOVA dengan SPSS ver 15.0.

**Hasil:** Rerata kadar gula darah sebelum 553,04 mg/dl dan sesudah diberi *Morinda* 408,81 mg/dl. Hasil menunjukkan perubahan jumlah neutrofil diperoleh nilai  $p=0,0574$ , dan ekspresi fibronektin glomerulus diperoleh nilai  $p=0,000$ . Ekstrak etanol *Morinda*

\* Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

\*\* Program Pascasarjana, Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro, Jl. Hayam Wuruk No. 5 Lt. III Semarang - 50241

\*\*\* Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

*citrifolia L* menurunkan kadar gula darah dan ekspresi fibronektin secara bermakna, namun tidak bermakna pada jumlah neutrofil. Dosis 20 mg/dl merupakan dosis yang paling baik menurunkan ekspresi fibronektin glomerulus.

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis tidak menular, dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya yang tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikendalikan. Kadar gula darah merupakan kadar glukosa dalam darah dengan nilai >126 mg/dl dalam keadaan puasa dinyatakan tinggi/dan menderita DM. Kadar gula darah yang tinggi dan berlangsung lama dapat menimbulkan komplikasi yaitu kelainan *mikrovaskuler* seperti retinopati, nefropati, jantung koroner dan kelainan *makrovaskuler* seperti stroke, jantung sistemik dan gangren. Komplikasi mikrovaskuler diabetes dapat mengenai berbagai organ tubuh dan jaringan diantaranya adalah kerusakan ginjal yang ditandai dengan albumin urin karena penurunan filtrasi glomerulus ginjal dan gangguan respon imunitas. Kondisi kadar gula darah melebihi normal memicu terjadinya peningkatan radikal bebas pada berbagai sel tubuh termasuk jumlah sel neutrofil.<sup>1,2</sup>

Hiperglikemi terus-menerus dapat meningkatkan jumlah radikal bebas dalam darah sehingga memudahkan terjadinya inflamasi pada dinding pembuluh darah. Terjadinya inflamasi akan memacu jumlah sel neutrofil, namun pada kondisi hiperglikemi aktivitas sel neutrofil akan menurun.<sup>3</sup> Berbagai sitokin dan *growth factor* diantaranya IL-6, *tumor nekrosis factor* (TNF), *transforming growth factor-1* (TGF-1) menyebabkan disfungsi endotel. TGF-1 di glomerulus akan menstimulasi proliferasi sel epitel, sel mesangial sehingga memacu ekspansi matrik mesangial yang khas pada glomerulosklerosis.<sup>2,4</sup>

Fibronektin merupakan penyusun matrik mesangial, yang berikatan pada komponen matrik ekstraseluler (kolagen, fibrin, heparin, proteoglikan) dan berspektrum luas. Hiperglikemia dapat mendesak atau mengganti matriks plasminogen. Pendesakan/penggantian plasminogen oleh glukosa ini menyebabkan degradasi mesangial berkurang dan terjadilah ekspansi mesangial yang khas pada kerusakan ginjal.<sup>5</sup>

Hiperglikemi pada hewan coba yang diinduksi *streptozotocin* (STZ), bersifat reversibel serta spesifik dapat merusak sel beta pankreas, dan ginjal, membutuhkan dosis yang besar. Induksi *streptozotocin* (STZ) menyebabkan penebalan difus membran basalis glomerulus, ekspansi matrik mesangial, lesi perifer noduler glomerulus dan fibrosis tubulointerstitial.

**Simpulan:** Ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* (Mengkudu) memperbaiki fungsi ginjal diabetes nefropati melalui penurunan gula darah, jumlah neutrofil dan fibronektin.

Pemeriksaan histopatologi ginjal dengan mengetahui ekspresi fibronektin pada glomerulus menunjukkan perubahan patologi yang jelas.<sup>6</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa *Morinda citrifolia L* yang dikenal dengan mengkudu banyak digunakan oleh masyarakat sebagai bahan obat alami. Ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* mengandung flavonoid yang berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menahan laju absorpsi glukosa darah dari saluran cerna menuju pembuluh darah sehingga mampu menahan laju peningkatan kadar glukosa darah. Dengan mencegah peningkatan kadar glukosa darah karena diharapkan dapat mencegah peningkatan radikal bebas, sehingga diharapkan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* dapat membantu melindungi sel dari kerusakan akibat paparan radikal bebas.<sup>7,8</sup>

Hingga saat ini penelitian tentang efek ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* terhadap kadar gula darah, jumlah neutrofil dan fibronektin glomerulus, pada tikus yang diinduksi *streptozotocin* belum pernah dilakukan, oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* terhadap kadar gula darah, jumlah neutrofil, dan ekspresi fibronektin glomerulus tikus diabetes mellitus.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang manfaat *Morinda citrifolia L* dapat tidaknya digunakan sebagai obat alternatif untuk diabetes mellitus.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan *post test only control group design* dengan ruang lingkup bidang Patologi Klinik dan Patologi Anatomi yang dilakukan di LPPT UGM dan RSUP Dr. Sarjito Yogyakarta.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian dosis bertingkat ekstrak etanol *Morinda citrifolia* per oral berupa skala rasio, sedangkan variabel terikat adalah kadar gula darah, jumlah neutrofil dan ekspresi fibronektin glomerulus berupa skala ordinal.

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *Sprague Dawley*, jenis kelamin jantan, berat badan 180-220 gram. Tikus di *inbreed* dari LPPU UGM bidang layanan pra klinik dan pengembangan hewan percobaan.

Besar sampel menurut WHO adalah 5 ekor, pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan 30 ekor, tiap kelompok 6 ekor. Randomisasi: 30 tikus dikelompokkan secara random menjadi 5 kelompok yaitu:

- K1 : Kelompok hewan perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebanyak 10 mg/dl/hr  
 K2 : Kelompok hewan perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebanyak 20 mg/dl/hr  
 K3 : Kelompok hewan perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebanyak 40 mg/dl/hr  
 K4 : Kelompok hewan perlakuan dengan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebanyak 80 mg/dl/hr  
 K+ : Kelompok hewan perlakuan kontrol positif tanpa pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L*

Empat puluh delapan ekor tikus diadaptasikan terdahulu selama 7 hari diberi makan standar PAR\_G BR II, terdiri dari: jagung, bungkil kedelai, *wheat pollard*, bungkil kelapa, tepung ikan, tepung daging, tepung beras, tapioka, minyak kelapa, minyak ikan *premix*. Selanjutnya diinduksi STZ dan dibiarkan 72 jam, kemudian diukur kadar glukosa darah hingga ditemukan tikus hiperglikemia, dan dilakukan randomisasi dan dikelompokkan menjadi 5 kelompok seperti tersebut di atas. Hewan dipelihara sampai minggu ke-8 kemudian dilakukan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebanyak 2 ml secara sonde selama 15 hari. Setelah 15 hari dilakukan pemeriksaan kadar gula darah, jumlah neutrofil darah tepi, dan pemeriksaan fibronektin glomerulus (immunohistokimia) menggunakan jaringan ginjal.

## HASIL

Rerata kadar gula darah sebelum 553,04 mg/dl dan sesudah diberi *Morinda* 408,81 mg/dl. (Tabel 1)

Tabel 1. Data kadar gula darah sebelum, sesudah pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia* dan selisih/delta gula darah

K	Sebelum	Sesudah	Selisih gula darah
K1	497,8 ± 193,33	417,33 ± 79,95	80,50 ± 185,52
K2	561,3 ± 39,84	427,67 ± 93,63	133,66 ± 69,61
K3	484,8 ± 193,44	462,83 ± 48,99	22,00 ± 169,15
K4	500,2 ± 194,12	389,83 ± 56,11	110,33 ± 169,40
K+	498,0 ± 60,51	327,33 ± 104,05	170,66 ± 98,57
P	0,000	0,000	0,334

Rerata jumlah neutrofil pada tabel di atas menunjukkan perlakuan yang memberikan nilai terendah adalah kelompok K1 dengan nilai 3,31 sel/ml dan perlakuan dengan nilai tertinggi pada kelompok K3 yaitu 4,56 sel/ml kontrol positif dengan rata-rata jumlah neutrofil 2,85 sel/ml kemudian pada perlakuan 10, 20 dan 40 meningkat berturut-turut menjadi 3,32 sel/ml; 4,35 sel/ml; 4,56 sel/ml dan pada perlakuan 80 terjadi penurunan menjadi 4,16 sel/ml. (Tabel 2)

Tabel 2. Data analisis jumlah neutrofil setelah pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L*

K	Jumlah neutrofil		
	Mean	SB	p
K1	3,31	0,88	0,547
K2	4,35	2,12	
K3	4,56	2,89	
K4	4,16	2,81	
K+	2,85	1,39	

Dari hasil uji *Kruskal Wallis* diperoleh *p-value*=0,574 (>0,05) sehingga disimpulkan tidak ada pengaruh secara bermakna pada pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia* terhadap jumlah neutrofil.

Pembacaan ekspresi fibronektin dilakukan oleh 2 pembaca/*observer*, untuk menguji kesesuaian dua pengukuran digunakan uji *kappa* dengan nilai *kappa*. Nilai probabilitas=0,000 yang berarti hasil pengamatan dari 2 pembaca benar-benar sesuai. Ekspresi fibronektin glomerulus diperoleh nilai *p*=0,001. (Tabel 3)

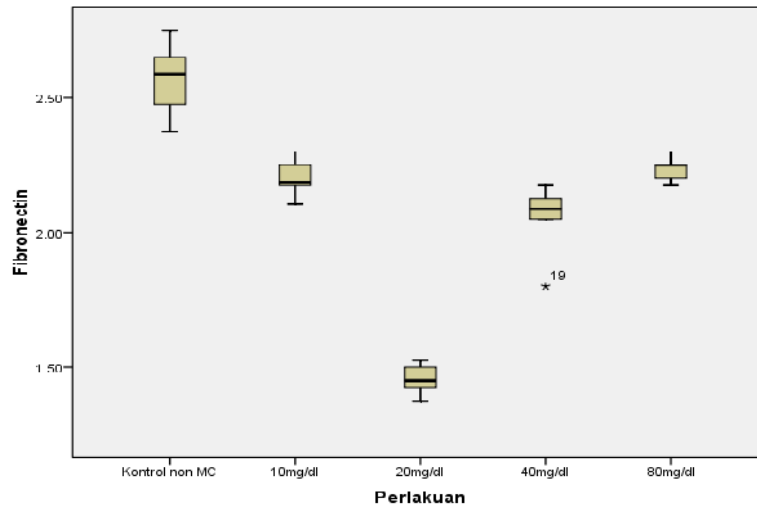
Tabel 3. Data analisis ekspresi fibronektin glomerulus setelah pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L*

K	Ekspresi fibronektin		
	Mean	SB	p
K1	2,20	0,07	0,000
K2	1,45	0,05	
K3	2,05	0,13	
K4	2,24	0,04	
K+	2,57	0,13	

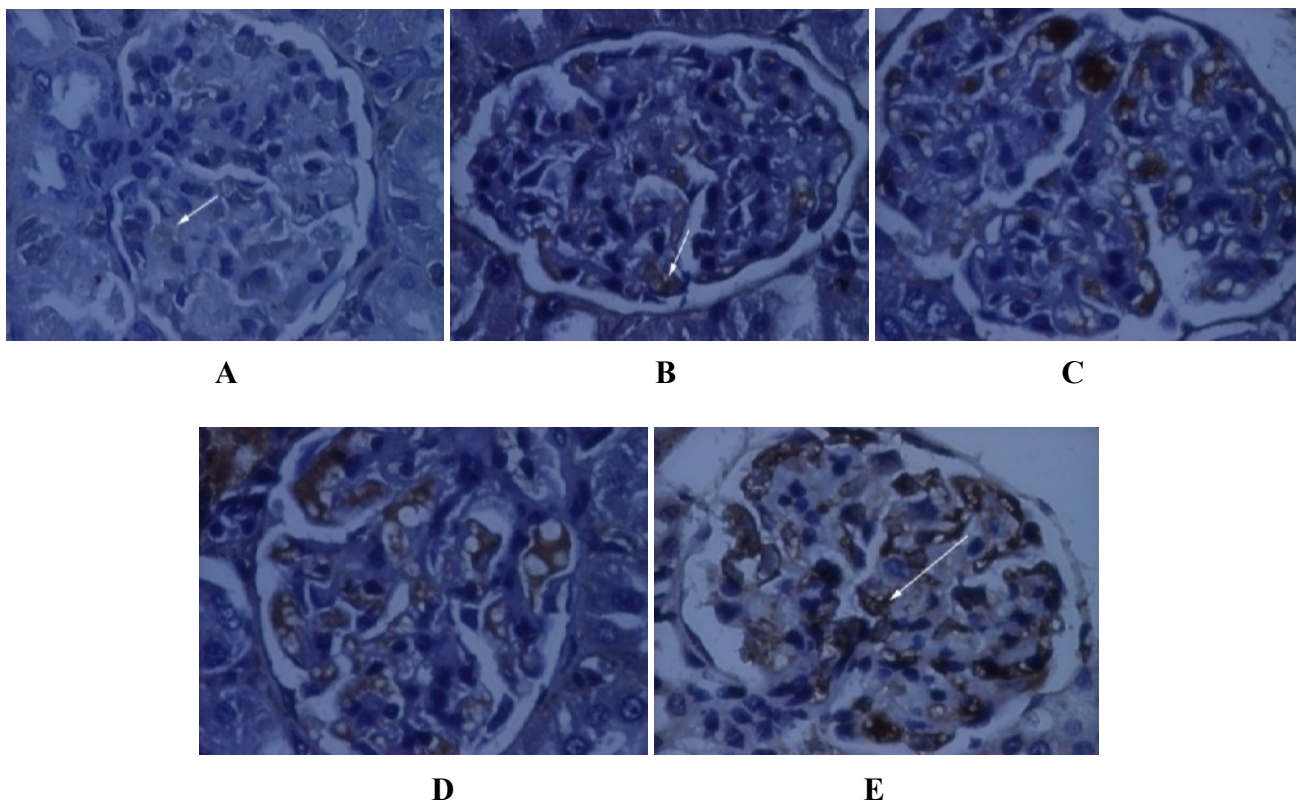
Rerata terendah pada ekspresi fibronektin yang terdapat pada tabel di atas ditunjukkan pada kelompok K2.

Diagram 1 menunjukkan pada kelompok K1, K2 dan K3 terdapat nilai yang lebih besar dari median sedangkan kelompok K4 terdapat nilai yang lebih rendah daripada median.

Hasil dari uji *oneway-ANOVA* yang telah dilakukan mendapatkan hasil *p*=0,000, yang menunjukkan adanya perbedaan ekspresi fibronektin di tiap kelompok perlakuan.



Gambar 1. Grafik *boxplot* fibronektin dan kelompok perlakuan



Keterangan gambar :

- A. Ekspresi fibronektin skala 0
- B. Ekspresi fibronektin skala 1
- C. Ekspresi fibronektin skala 2

- D. Ekspresi fibronektin skala 3
- E. Ekspresi fibronektin skala 4

Gambar 2. Ekspresi fibronektin glomerulus perbesaran 400X

**PEMBAHASAN**

Selisih kadar gula darah pada setiap kelompok perlakuan yang menunjukkan penurunan paling besar adalah kelompok K2 yaitu 133,66 mg/dl dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lainnya. Ekstrak

etanol *Morinda citrifolia L* dapat menurunkan kadar gula darah karena aktivitas antioksidan yang dimilikinya yang terdapat dalam ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebanyak berupa fenolat dan flavonoid dapat menghambat laju pembentukan AGEs dan senyawa

dikarbonil. Ikatan AGEs dengan reseptor AGEs (RAGE) memicu timbulnya *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi NF- $\kappa$ B terhadap sel target, endothelium, sel mesangial dan makrofag dengan respons peningkatan permeabilitas vaskuler, pada kerusakan ginjal. Kandungan vitamin C dalam ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* mampu menghambat pembentukan radikal superoksida, radikal hidroksil, radikal peroksil, oksigen *singlet* dan hidrogen peroksida. Vitamin C adalah salah satu antioksidan merupakan senyawa kimia yang dapat mencegah reaksi oksidasi yang salah satunya adalah reaksi glikosilasi yang selanjutnya akan menghasilkan senyawa dikarbonil dan *advanced glycation end products* (AGEs). Asam askorbat yang terkandung dalam ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* dapat menurunkan kadar sorbitol dan menurunkan glikasi protein sehingga kadar gula darah akan menurun. Penelitian ini sesuai dengan Suhartono yang menyatakan bahwa aktivitas mengkudu menghambat pembentukan AGEs.<sup>7</sup> Penelitian terdahulu melaporkan bahwa ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* pada dosis 100 ml/kg dalam waktu 10 hari dapat menurunkan gula darah. Penelitian lain menyebutkan pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* pada dosis 400 mg/dl dalam waktu 4 jam dapat menurunkan gula darah.<sup>7,9</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* pada dosis 10 mg/dl dapat menurunkan gula darah.

Pemberian *Morinda citrifolia L* pada tikus DM tidak mampu menurunkan jumlah neutrofil tetapi justru meningkatkan neutrofil, hal ini sesuai hasil penelitian terdahulu bahwa pada penderita diabetes mellitus maupun pada tikus diabetes menunjukkan defek yang konsisten pada aktivitas kemotaktis, fagositik dan mikrobisida dari neutrofil, perubahan lain yang terjadi selama inflamasi pada hewan diabetes antara lain: respon mikrovaskuler menurun terhadap mediator inflamasi seperti histamine dan bradikinin, mengurangi kebocoran protein dan pembentukan edema, degranulasi sel mast berkurang, gangguan adhesi neutrofil ke endothelium dan migrasi ke situs inflamasi, produksi spesies oksigen reaktif dan berkurangnya pelepasan sitokin dan prostaglandin oleh neutrofil.<sup>9</sup>

Ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* dosis 20 mg/dl menunjukkan skor ekspresi fibronektin paling rendah sehingga merupakan dosis yang paling baik dalam menurunkan ekspresi fibronektin. Pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia* dapat menurunkan ekspresi fibronektin glomerulus karena ekstrak etanol *Morinda citrifolia* mengandung antioksidan yang menghambat induksi TGF- $\beta$ 1 dan ekspansi matriks ekstraseluler pada

mesangial glomerulus dan sel epitel tubulus.<sup>10,11</sup> Induksi TGF- $\beta$  terhambat sehingga matrik ekstraseluler sel mesangial berkurang dan fibronektin yang terbentuk akan berkurang. Fibronektin adalah protein yang menyusun komponen matriks ekstraseluler dan merupakan protein yang banyak ditemukan di dalam tubuh manusia.<sup>11-13</sup>

Dosis ekstrak etanol *Morinda citrifolia L*, yang bertingkat dari 10 mg/dl, 20 mg/dl, 40 mg/dl dan 80 mg/dl karena memberikan pengaruh yang berbeda-beda terhadap parameter yang diamati yaitu gula darah, jumlah neutrofil dan ekspresi fibronektin, yang secara keseluruhan dapat dianjurkan bahwa dosis ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* sebesar 20 mg/dl merupakan dosis yang paling efektif.

## SIMPULAN

Kadar gula darah pada tikus DM yang diberi perlakuan ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* dosis 10;20;40;80 mg/dl terbukti lebih rendah 408,81 mg/dl daripada sebelum diberi perlakuan ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* yaitu 553,04 mg/dl. Jumlah neutrofil pada tikus DM yang diberi perlakuan ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* dosis 10;20;40;80 mg/dl tidak terbukti menurunkan jumlah neutrofil pada kontrol positif sebesar 2,85 sel/ml dan perlakuan K3 sebesar 4,56 sel/ml. Ekspresi fibronektin glomerulus pada tikus DM yang diberi perlakuan ekstrak etanol *Morinda citrifolia* dosis 10;20;40;80 mg/dl masing-masing 2,2; 1,45; 2,05; 2,24; 2,57 terbukti menurunkan ekspresi fibronektin glomerulus. Dosis 20 mg/dl menurunkan ekspresi fibronektin paling rendah diantara dosis lainnya. Ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* (Mengkudu) dapat memperbaiki fungsi ginjal diabetes nefropati melalui penurunan gula darah, jumlah neutrofil dan fibronektin.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, pemberian ekstrak etanol *Morinda citrifolia L* dengan dosis yang lebih besar dan waktu pemberian yang lebih lama, serta jumlah sampel yang lebih banyak, agar mendapatkan dosis yang lebih optimal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Purwanto E. Korelasi jumlah neutrofil, limfosit dan monosit dengan kadar albuminuria pada pasien DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria. Semarang. Patologi Klinik, FK Undip, Universitas Diponegoro. 2007.
2. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:455-61.

3. Sentochnik DE, Eliopoulos GM. Infection and diabetes. In: Kuhn CR, King JL, Moses AC. Editor Joslin's Diabetes Mellitus 14<sup>ed</sup> Philadelphia. Lippincott William's and Wilkins. 2005:1017-20.
4. Chung FM. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28:1710-7.
5. Miyata T, Inagi R, Nangaku M, Imasawa T, Sato M, Izuhara Y, et al. Overexpression of the serpin megsin induces progressive mesangial cell proliferation and expansion. Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara. (Japan) Kanagawa 259-1193. *J. Clin. Inves*; 2002;109:585-93.
6. Sato S, Yamate J, Hori Y, Hatai A, Nozava M, Sagai M. Protective effect of polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coat on the renal cortex in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr. Biochem*. 2005;16:547-53.
7. Sundoyo, Ari W. Penyakit ginjal diabetik. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi IV Jilid II. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2006.
8. Suhartono E, Setiawan B, Edyson, Ramlah. Uji aktivitas antioksidan jus buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) dan perannya sebagai inhibitor advanced glycation end products (AGEs) akibat reaksi glikosilasi. *Berkala Ilmu Kedokteran*. 2005;37:1-6
9. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro CA, Scavoce C, Curi R, et al. Neutrophyl function and metabolism individual with diabetes mellitus. *Br J of Medical and Biological Research*. 2007;40:1037-44.
10. Soman SS. Diabetic nephropathy. *eMedicine Specialties*. 2009.
11. Chin M, Isono M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Guo B, et al. Estrogen and raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, ameliorate renal damage in db/db Mice. In *Cardiovascular, Pulmonary and Renal Pathology*. *Am J of Pathology* 2005; 166.(6):1629-36.
12. Wang M-Y, est BJ, Jenses CJ, Nowicki D, Chen S, Palu AK, et al. *Morinda citrifolia* (noni): A literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23(12):1127-41.
13. Potterat O, Hamburger M. *Morinda citrifolia* (Noni) fruit-phytochemistry, pharmacology, safety. *Planta Med*. 2007;73(3):191-9.