

Pengaruh Kombinasi Probiotik, Ubi Jalar Ungu, dan Zinc terhadap Tebal Epitel Usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif terinduksi Asam Asetat

Effect of Combination of Probiotics, Ipomoea Batatas, and Zinc on Thickness of Intestinal Epithelium in Mice Model of Acetic Acid-Induced Colitis

Ghefira Tsuraya¹, Conita Yuniarifa^{2*}, Atina Hussaana², Mohamad Riza², Masfiah Masfiah³

¹Program Studi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 08-05-2024

Accepted: 05-05-2024

Published online: 20-06-2025

*Koresponden:

Conita Yuniarifa

conitayuniarifa@gmail.com



DOI:

10.20473/amnt.v9i2.2025.350-354

Tersedia secara online:

<https://ejournal.unair.ac.id/AMNT>

Kata Kunci:

Probiotik, Ubi jalar ungu, Zinc, Tebal epitel, Kolitis

ABSTRAK

Latar Belakang: Penggunaan probiotik untuk memperbaiki kolitis masih belum memuaskan, sehingga perlu diberikan kombinasi probiotik, ubi jalar ungu, dan zinc.

Tujuan: Mengetahui pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu dan zinc terhadap tebal epitel.

Metode: Penelitian eksperimental *post test only randomized control group* design menggunakan 30 ekor mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok, K-, K+, PI, P2, P3 diinduksi asam asetat 4% pada hari ke-1 kecuali kelompok KN, selanjutnya setiap kelompok diberikan perlakuan selama 5 hari, K- diberi aquades, K+ diberi sulfasalazine 1,3 mg/20 g BB, P1 diberi probiotik 0,078 mg/20 gBB + ubi jalar ungu 0,00169 g/20 gBB, P2 diberi probiotik 0,078 mg/20 gBB + zinc 0,052 mg/20 gBB, P3 diberi kombinasi probiotik 0,078 mg/20 gBB + ubi jalar ungu 0,00169 g/20 gBB + zinc 0,0052 mg/20 gBB. Preparat histologi menggunakan *Hematoxylin-Eosin* dilihat dalam perbesaran 400× dengan 10 lapang pandang.

Hasil: Hasil rerata tebal epitel KN (75,48±5,09), K- (28,02±5,60), K+ (69,1±13,82), P1 (47,05±9,41), P2 (48,6±9,73), P3 (71,57±14,31). Dianalisis dengan uji *One Way Anova* didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok (*p-value*<0,001). Uji *Post Hoc LSD* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan (*p-value*<0,05) antar semua pasangan kelompok, kecuali antara kelompok K+ dengan kelompok P3 (*p-value*=0,134) dan kelompok P1 dengan kelompok P2 (*p-value*=0,349). Kelompok P3 merupakan kelompok yang memiliki rerata tertinggi (71,57±14,31).

Kesimpulan: Kombinasi probiotik, ubi jalar ungu dan zinc berpengaruh terhadap tebal epitel usus mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif.

PENDAHULUAN

Kolitis ulseratif merupakan gangguan inflamasi kronis yang menyerang saluran pencernaan terutama pada kolon¹. Penyakit kolitis ulseratif dapat mengakibatkan kematian dibuktikan dengan angka kematian akibat penyakit ini meningkat di abad ke-20². Kolitis ulseratif merupakan gangguan yang mengakibatkan kerusakan di sekitar saluran cerna dan mengakibatkan perubahan bakteri pada usus dan peningkatan permeabilitas akibat kerusakan dari barier epitel³. Manifestasi klinis yang bisa timbul pada penyakit ini mencakup diare berdarah, nyeri perut yang parah, keluarnya lendir dari anus, serta tenesmus⁴. Efek kolitis ulseratif dapat mengakibatkan kerusakan barier epitel usus sehingga terjadi peningkatan permeabilitas, yang terjadi karena Kerusakan barier epitel usus terkait

disregulasi tight junction, kerusakan dari barier epitel dapat meningkatkan penyerapan antigen luminal⁵.

Terapi alternatif pada kolitis ulseratif yang dapat diberikan salah satunya adalah terapi kombinasi probiotik. Penelitian tahun 2020 menyatakan bahwa pemberian kombinasi probiotik dengan dosis 6,12 mg/hari dan zinc sebesar 20 mg/hari juga mempunyai berbagai manfaat. Seperti mempercepat proses regenerasi lapisan epitel usus, memperbaiki penyerapan air dan elektrolit di usus, menaikkan aktivitas enzim pada enterosit brush-border, serta mempercepat respons imun untuk menghilangkan patogen dari usus⁶.

Terapi Probiotik juga bisa dikombinasikan dengan ubi jalar ungu (*Ipomoea Batatas*) karena dapat meningkatkan *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang berguna untuk mengasamkan pH usus dan menghambat

proliferasi bakteri patogen, dan SCFA sebagai butirir bertindak sebagai bahan bakar untuk menyediakan energi bagi sel epitel, sehingga meningkatkan barrier usus untuk menghindari translokasi patogen dan antigen. Direkomendasikan bahwa potensi manfaat antosianin yang banyak terkandung dalam ubi ungu dapat secara tidak langsung dikaitkan dengan modulasi mikrobiota usus dan produksi metabolit akibat aktivitas fermentasi bakteri, yang meningkatkan beberapa parameter yang berkaitan dengan kesehatan usus⁷. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi probiotik, ubi jalar ungu, dan Zinc terhadap tebal epitel usus Mencit Jantan BALB/c Kolitis Ulseratif yang diinduksi asam asetat.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian experimental dengan memakai hewan coba berupa Mencit Jantan BALB/c. Pengukurannya menggunakan *post-test only control group design*. Populasi yang terdapat pada penelitian ini adalah Mencit Jantan BALB/c yang dipelihara di Laboratorium Animal House IBL FK UNISSULA.

Subjek uji pada penelitian ini adalah 30 ekor mencit jantan BALB/c yang sehat, aktif, berusia 2-3 bulan, berat badan 20-30 g, dan tidak memiliki kelainan anatomis. Kriteria *drop out* yang diterapkan pada penelitian ini adalah Mencit Jantan BALB/c dengan kelainan anatomis abnormalitas bawaan atau cacat fisik dan mati selama penelitian berlangsung. Subjek pada penelitian ini dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari 1 kelompok kontrol dan 5 kelompok eksperimen guna melihat pengaruh terhadap kelompok eksperimen.

Penelitian ini menggunakan Ethical Clearance yang diterbitkan komisi bioetika penelitian kedokteran/Kesehatan fakultas kedokteran universitas islam sultan agung No. 61/II/2024/Komisi Bioetik dan telah memenuhi prasyarat etik penelitian pada tanggal 15 Februari 2024. Oleh karena itu, Komisi Bioetika merekomendasikan agar penelitian ini dilaksanakan dengan mempertimbangkan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki dan panduan yang tertuang dalam Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI tahun 2004.

Induksi asam asetat 4% diberikan pada mencit dengan cara diberikan 1 kali induksi pada hari pertama. Mencit pada kelompok perlakuan akan dianestesi dengan Ketamin 100 mg/kgBB secara intraperitoneal, kemudian 0,5 ml Asam Asetat dengan dosis 4% diberikan secara intrarektal di hari ke-1 untuk membuat Mencit Jantan BALB/c model kolitis. Mencit dikatakan kolitis apabila konsistensi tinja cair dan terdapat darah dalam feses atau di sekitar anus. Diambil satu sampel Mencit untuk dilihat perkembangannya dengan cara pembedahan. Mencit dipuaskan terlebih dahulu selama 4 jam sebelum

tindakan. Apabila mencit belum mengalami kolitis lanjutkan perlakuan pemberian Asam Asetat 4% selama 2 hari.

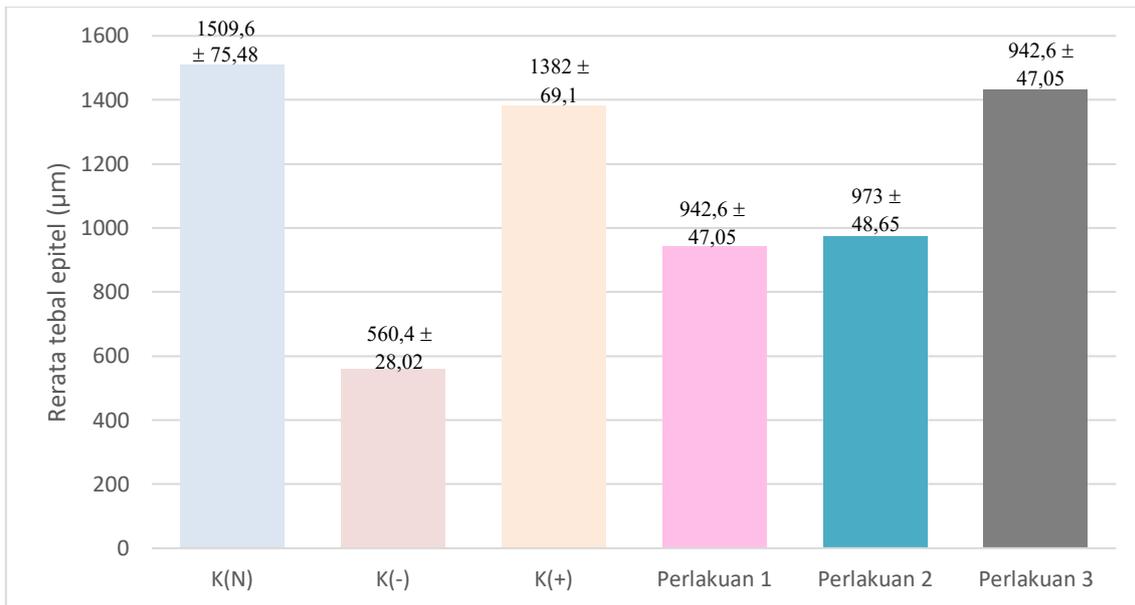
Pada hari pertama, semua sampel penelitian kecuali KN diinduksi Asam Asetat 4% sebanyak 0,5 ml secara perianal. Perlakuan peroral diberikan pada hari ke-1 hingga hari ke-5 atau selama 5 hari. KN diberikan pakan standar, kelompok K- diberikan perlakuan, K+ diberi perlakuan peroral terapi standar sulfasalazine 1,3 mg/20 gBB, P1 diberi perlakuan peroral terapi probiotik 0,078 mg/kgBB + ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) 0,00169 g/kgBB, P2 diberi perlakuan peroral probiotik 0,078 mg/20 gBB + zinc 0,052 mg/kgBB, P3 diberi perlakuan peroral probiotik 0,078 mg/kgBB + ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) 0,00169 g/kgBB + zinc 0,052 mg/kgBB.

Mencit dimatikan pada hari ke-6 menggunakan klorofom kemudian langkah selanjutnya mengambil organ kolon. Organ tersebut kemudian dibuat preparat histologi pada segmen yang sama pada semua hewan uji satu dengan yang lain. Pembuatan preparat menggunakan pengecatan Hematoxylin Eosin (HE). Preparat diamati secara histologis untuk tebal epitel kolon pada tiap sampel hewan uji dengan menggunakan mikroskop merk Olympus Cx23 perbesaran 400× sebanyak 10 lapang pandang dan mengukur tebal epitelnya menggunakan metode Histomorfometri yang dibaca oleh dr. Sumarno, M.Si., Med., Sp., PA.

Data yang terkumpul berupa tebal epitel pada mencit. Diolah dengan menggunakan Metode *Shapiro Wilk* untuk menguji normalitas dan *Levene's Test* untuk uji homogenitas data. Data yang dihasilkan terdistribusi normal dan homogen. Dilakukan uji beda statistik *One Way ANOVA*, kemudian uji *Post hoc LSD*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian dengan judul pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) dan Zinc terhadap tebal epitel mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif telah dilaksanakan di Integrated Biomedic Laboratory FK Unissula pada tanggal 27 Desember 2023. Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit jantan BALB/c dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 20-30 gram yang di bagi menjadi 6 kelompok dan dirandomisasi masing masing 5 ekor tikus per kelompok. KN merupakan kelompok tanpa induksi, K- merupakan kelompok mencit yang hanya diinduksi asam asetat 4% di hari ke-1 dan diberikan perlakuan aquadest, kelompok K+, P1, P2, dan P3 merupakan kelompok mencit yang diinduksi asam asetat 4 % dihari ke-1 dengan diberi terapi sulfasalazine 1,3 mg/20 gBB, probiotik 0,078 mg/20 gBB + ubi jalar ungu 0,00169 g/20 gBB, terapi kombinasi probiotik 0,078 mg/20 gBB + zinc 0,052 mg/20 gBB mencit, dan terapi kombinasi probiotik 0,078 mg/20 gBB mencit, ubi jalar ungu 0,00169 g/20 gBB mencit, dan zinc 0,052 mg/20 gBB selama 5 hari.

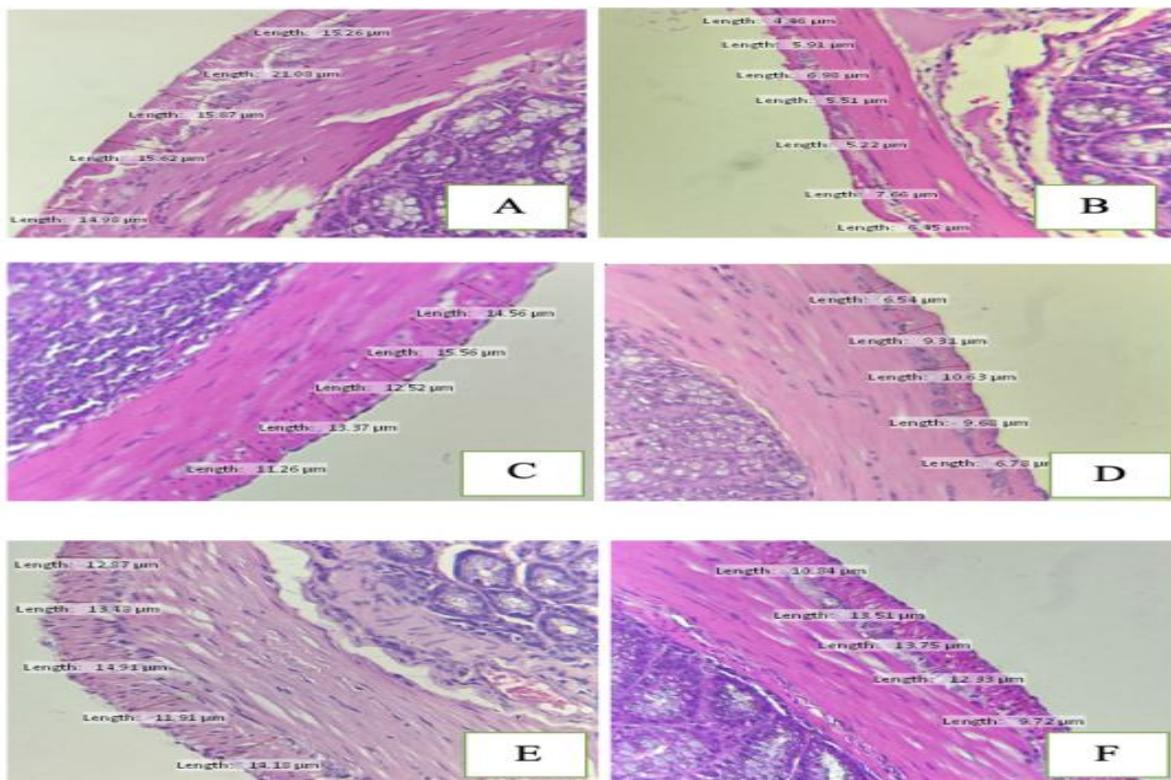


Setelah diteliti, ditemukan bahwa hasil rerata tebal epitel menurun secara signifikan setelah diinduksi dengan asam asetat pada kelompok K- dan meningkat secara deskriptif setelah pemberian perlakuan pada masing masing kelompok.

Gambar 1. Rerata Tebal Epitel Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Dari hasil uji normalitas menggunakan uji *shapiro wilk* data rerata ketebalan epitel diketahui bahwa nilainya terdistribusi normal dan hasil uji homogenitas data rerata ketebalan epitel menggunakan *levene's test* memperlihatkan bahwa variabel data bersifat homogen, karena didapatkan pada kedua uji tersebut didapatkan nilai *p-value* 0,05. Variabel pada seluruh kelompok variabel memperlihatkan bahwa data bersifat normal dan

varian data bersifat homogen, maka data dapat dianalisis dengan statistik parametrik. Data yang diperoleh dapat dianalisis dengan menggunakan *One Way Anova* (Tabel 2). Tabel tersebut memperlihatkan bahwa hasil analisis menggunakan *One Way Anova* bernilai signifikan pada semua variabel karena nilai *p-value*=0,000 (*p-value*<0,05).



(A) KN tidak terjadi kerusakan epitel, (B) K- terjadi kerusakan epitel dan muncul sel-sel radang, (C) K+, (D) P1, (E) P2, (F) P3 terdapat perbaikan sel epitel setelah di beri perlakuan.

Gambar 2. Gambar Histologi Ketebalan kolon Mencit dengan pengecatan hematoxilin dan eosin menggunakan (perbesaran 400x)

Pemberian kombinasi probiotik 0,078 mg, ubi jalar ungu 0,00169 mg dan zinc 0,052 mg selama 5 hari pada kelompok P3 berhasil meningkatkan tebal epitel walaupun belum sama seperti kelompok normal dilihat pada gambar 1. Kombinasi probiotik dan zinc secara klinis bisa bekerja secara sinergi, karena zinc dapat membantu pertumbuhan sel dan sebagai antioksidan dengan kata lain zinc dapat melindungi membran sel terhadap kerusakan yang diakibatkan karena adanya oksidasi. Sedangkan, peran pemberian probiotik adalah untuk menghambat adanya adhesi patogen dan imuno modulasi⁸. Hal tersebut sejalan dengan teori sebelumnya yang menyatakan pemberian kombinasi probiotik dengan dosis 6.12 mg/hari dan zinc dengan dosis 0,36 mg/hari diberikan pada hewan coba dapat mengakibatkan atrofi mukosa usus juga menurunkan kerusakan vili usus⁹. Kombinasi probiotik dan ubi jalar ungu dapat mengurangi peroksidasi lipid dalam darah dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan, sehingga dapat menghalangi laju perusakan sel akibat radikal bebas¹⁰. Hal tersebut sejalan dengan teori yang menyatakan pemberian ubi jalar ungu dengan dosis 0,84 g/kgBB/hari atau sekitar 0,00169 g/20 gBB mencit BALB/c/hari yang di induksi ovalbumin, mampu menurunkan derajat peradangan pada lapisan duodenum¹¹.

Kelompok K+ pada gambar 1 dan tabel 2 menunjukkan pemberian Sulfasalazine 1,3 mg/20 gBB selama 5 hari dapat meningkatkan tebal epitel setelah diinduksi Asam Asetat. Sulfasalazine mempunyai komponen yang tersusun dari mesalazine/5-ASA dan sulfapyridine, keduanya akan diikat oleh ikatan azo dan akan terpecah saat terkena bakteri kolon¹². Sulfasalazine yang dikonsumsi 10%, tampaknya diserap di usus kecil, sedangkan 90% lainnya akan di absorpsi di usus besar. Bagian 5-ASA dianggap sebagai komponen aktif utama dalam pengobatan untuk menghasilkan efek anti-inflamasi, 5-ASA akan dilepas di lumen kolon dengan penghancuran ikatan azo oleh azoreduktase dari mikroflora luminal¹³. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa pemberian sulfasalazine dengan dosis 1-2 g/hari efektif untuk mengobati pasien dengan Kolitis ulseratif¹⁴.

Pada kelompok P2, pemberian probiotik 0,078 mg + zinc 0,052 mg signifikan dalam meningkatkan tebal epitel setelah diinduksi asam asetat. Pemberian probiotik dapat mencegah perlekatan bakteri patogen di mukosa saluran cerna. Mikroorganisme patogen melekat pada sel epitel mukosa, apabila sudah jenuh dengan probiotik kemudian membuat sel tersebut tidak bisa mengadakan perlekatan dengan bakteri lain menyebabkan kolonisasi lebih lanjut dari bakteri patogen bisa dicegah, Pemberian zinc yang terpenuhi juga dapat memperbaiki dari mukosa usus, karena zinc memiliki fungsi meregenerasi sel epitel dan menstabilkan membrane sel usus yang terganggu¹⁵. Hal tersebut sejalan dengan penelitian terkait probiotik dan zinc yang dapat menstimulasi pertumbuhan sel epitel usus sehingga meningkatkan tinggi villi usus⁹.

Pada kelompok P1 yang diberikan probiotik 0,078

mg + ubi jalar ungu 0,00169 mg signifikan dalam meningkatkan tebal epitel setelah diinduksi Asam Asetat. Kombinasi probiotik dan ubi jalar ungu mempunyai manfaat yakni dapat menekan inflamasi karena, ubi jalar ungu mengandung senyawa antiosianin yang memberikan zat warna alami yakni warna ungu pada ubi jalar. Antiosianin merupakan kelompok pigmen yang dapat menimbulkan kemerahan¹⁶. Antiosianin merupakan salah satu bagian dari senyawa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan yang dapat memperlambat kerusakan akibat proses oksidasi¹⁷. Hal tersebut didukung dengan penelitian terdahulu, bahwa sinbiotik ubi jalar ungu berfungsi meningkatkan bakteri penghasil asam lemak rantai pendek (SCFA) yang dapat menekan inflamasi dengan nilai⁷.

Pada uji *post hoc* LSD dapat diketahui bahwa hampir semua pasangan kelompok memperlihatkan perbedaan rerata ketebalan epitel yang signifikan ($p\text{-value} < 0,05$), menunjukkan bahwa pemberian sulfalazine, probiotik + ubi jalar ungu, probiotik + zinc, dan kombinasi probiotik+ubi jalar ungu+ zinc pada tikus selama 5 hari secara bermakna dalam peningkatan ketebalan epitel usus. Kecuali antara K+ dengan P3 ($p\text{-value} = 0,134$), dan P1 dengan P2 ($p\text{-value} = 0,349$) tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan yang menunjukkan bahwa pemberian antara sulfasalazine dan kombinasi probiotik + ubi jalar ungu + zinc serta pemberian probiotik + ubi jalar ungu dan probiotik + zinc sama bagusnya untuk meningkatkan ketebalan epitel setelah diinduksi Asam Asetat.

Kelebihan dari penelitian berikut adalah kita bisa membuat sendiri produk probiotik secara tradisional dengan menggunakan bahan alam. Probiotik ubi jalar ungu juga memiliki banyak manfaat dan kandungan vitaminnya. Pembuatannya mudah dan juga menyehatkan. Kekurangan dari penelitian ini, probiotik yang kita buat tidak bisa bertahan lama sehingga harus dimasukkan ke dalam pendingin dan segera di konsumsi.

KESIMPULAN

Penelitian terkait pengaruh kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*) dan Zinc terhadap tebal epitel usus mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian Kombinasi probiotik, ubi jalar ungu (*Ipomea Batatas*), dan zinc berpengaruh terhadap ketebalan epitel usus mencit jantan BALB/c kolitis ulseratif. Kombinasi yang paling efektif mempengaruhi ketebalan epitel usus mencit jantan BALB/c adalah kelompok P3. Kombinasi ini dapat memperbaiki kerusakan epitel yang diinduksi asam asetat, yang ditunjukkan dengan peningkatan tebal epitel kolon.

Penelitian lebih lanjut diharapkan mampu membuktikan efek kombinasi probiotik, ubi jalar ungu, dan zinc sebelum perlakuan dan dibandingkan dengan setelah perlakuan. Penelitian lebih lanjut diharapkan dapat menilai berbagai marker sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , iFN- γ , dan IL-1B yang muncul akibat induksi asam asetat terhadap mencit jantan BALB/c

kolitis ulseratif. Penelitian lanjutan juga bisa menggunakan dosis yang berbeda dari peneliti.

ACKNOWLEDGEMENT

Kami mengucapkan terima kasih kepada Universitas Islam Sultan Agung yang telah mendukung riset ini.

KONFLIK KEPENTINGAN DAN SUMBER PENDANAAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini dan sumber pendanaan berasal dari dana pribadi peneliti.

KONTRIBUSI PENULIS

GT: penulisan dan penyuntingan draf asli, konseptualisasi, investigasi, metodologi; CY: koresponden, konseptualisasi, supervisi, penulisan tinjauan; AH: konseptualisasi, supervisi, penulisan-tinjauan; MR: analisis formal, supervisi, validasi; M: analisis formal, supervisi, validasi.

REFERENSI

1. Salverra, Y. D. Inflammatory Bowel Disease pada Anak. *Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*. Vol 46, (2014). <https://doi.org/10.36706/mks.v46i2.2698>.
2. Pudjo, W. S. Laporan Kasus: Ulcerative Colitis dan Infeksi Ancylostoma Duodenale Pada Laki-Laki Dewasa. *Case Report: Colitis Ulcerative And Ancylostoma Duodenale Infection In A Man*. Vol 6, (2020). <https://ejournal.unib.ac.id/index.php/jukerafflesia>.
3. Danastri, I. G. A. M. Inflammatory Bowel Disease. (2013). <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/view/4876>.
4. Syafruddin, A.H., Martamala, R. Insidensi Kholangitis Kronik Sebagai Manifestasi Ekstraintestinal Penderita IBD Di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta Pusat. (2017). <https://ejournal.upnvj.ac.id/JPM/article/view/210/547>.
5. Sina, I. Patofisiologi Kolitis Yang Diinduksi Dextran Sodium Sulfat Pathophysiology Inducted Collitis Dextran Sodium Sulfat. *Kedokteran J., Kedokteran KF.*, 20, (2021). <http://bit.ly/OJSIbnuSina>.
6. Riskiyah, R. Peranan Zinc pada Penanganan Kasus Penyakit Diare yang Dialami Bayi Maupun Balita. *Journal of Islamic Medicine*. 1, 22-29 (2017). 10.18860/jim.v1i1.4119.
7. Verediano, T.A., Stampini D.M.H, Dias, P.M.C., Tako, E. Effects of Anthocyanin on Intestinal Health: A Systematic Review. *Nutrients*. 13. (2021). 10.3390/nu13041331.
8. Abdurrachman, L. H. Terapi Suplementasi Zink Dan Probiotik Pada Pasien Diare. (2015). <https://jke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/article/view/1232>.
9. Wahyu, P. P. Suplementasi Probiotik Dan Zinc Untuk Malnutrisi. Vol 1. (2020). <https://jurnal.umla.ac.id/index.php/JOHC/article/view/225>.
10. Intan, N.T.A, Budi, H.C. Potensi Probiotik Indigenus Lactobacillus Plantarum Dad 13 pada Yogurt dengan Suplementasi Ekstrak Ubi Jalar Ungu untuk Penurun Diare dan Radikal Bebas Lactobacillus Plantarum. Vol 36. (2016). 10.22146/agritech.10677.
11. Pribaningrum, A. Derajat Peradangan Duodenum Mencit Balb/C Setelah Pemberian Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomea Batatas L*) Diinduksi Ovalbumin. (2014). <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v16i1.4721>.
12. Yasutomi, E., Hiraoka, S., Yamamoto, S. Switching Between Three Types of Mesalazine Formulation and Sulfasalazine in Patients with Active Ulcerative Colitis Who Have Already Received High-Dose Treatment With These Agents. *J Clin Med*. 8, (2019). 10.3390/jcm8122109.
13. Bramantya, N.A, Setiawan, B. Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. (2018). <https://repository.unair.ac.id/92007/1/14.%20diagnosis%20ulceratif.pdf>.
14. Yoshino, T., Sono, M., Yazumi, S. Usefulness of Sulfasalazine for Patients with Refractory-Ulcerative Colitiis. *BMJ Open Gastroenterol*. 3, (2016). 10.1136/bmjgast-2016-000103.
15. Salwan, H., Bakri, A., Husin, S. Efek Pemberian Kombinasi Zinc dan Probiotik terhadap Lama dan Frekuensi Diare pada Penderita Diare Akut. Vol 46. (2014). <https://mks-fk.ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/28>.
16. Rijal, M., Natsir, N.A., Sere, I. Analis Kandungan Zat Gizi pada Tepung Ubi Ungu (*Ipomea Batatas Var Ayumurasaki*) dengan Pengeringan Sinar Matahari dan Oven. *Jurnal Biotek*. (2019). <https://doi.org/10.24252/jb.v7i1.7130>.
17. Tiitha, S. D., Sinung P. F., Reni, S.Y., Potensi Aktivitas Antioksidan Ubi Jalar (*Ipomoea Batatas L.*) Ungu dan Ekstrak Bunga Telang (*Clitoria Ternatea L.*) dalam Pembuatan Permen Jeli: Review. Vol 8. (2021). <https://doi.org/10.23969/pftj.v8i3.4615>