

**Potensi Immunologi Serbuk Umbi Tanaman Sarang Semut
(*Myrmecodia tuberosa*) terhadap Tikus Wistar yang Diinduksi *Streptozotocin***

***Immunological Potency of Sarang Semut (Myrmecodia tuberosa) on
Diabetic Wistar Rats Induced by Streptozotocin***

Imron Rosyadi, Bambang Hariono

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada
Email: imron.rosyadi@ugm.ac.id

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia due to decreased levels of the hormone insulin. Sarang Semut plant (*Myrmecodia tuberosa*) used to treat diabetes mellitus. This study aimed to determine the effect of Sarang Semut on blood glucose levels and the immune response in Wistar rats which induced by streptozotocin. Mice used were Wistar rats by 25 males, aged about 2 months old, weighing 180-250 grams. Rats were divided 5 groups randomly. Rats in group I, II and III was induced diabetic by a single dose of streptozotocin intraperitoneally 40 mg / KgBW in 0.1 M sodium citrate buffer. Group I and IV treated with the powder bulbs of Sarang Semut dose A (18 mg / 200 grBW) and a group of rats II treated with powdered tubers of Sarang Semut dose B (9 mg / 200 grBW) for 21 days orally. Groups III and V treated with physiological saline for 21 days as a positive control and a negative control of diabetes. Examination of blood glucose levels is done on days 0, 7, 14 and 21. At the end of the study, we conducted tests for lazy leucocyte syndrome. The results showed that the powder bulbs of Sarang Semut can lower blood glucose levels and improve immunologic function of leukocytes. Sarang Semut dose of A showed better results than the dose of B. Sarang Semut is potential plant as anti-diabetes mellitus and can improve immunological response.

Keywords: diabetes mellitus, Sarang Semut, blood glucose, lazy leucocyte syndrome

Abstrak

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat penurunan kadar hormon insulin yang diproduksi kelenjar pankreas. Banyak obat alternatif yang digunakan untuk mengatasi maupun mencegah penyakit diabetes melitus, salah satunya adalah umbi tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia tuberosa*) yang mengandung senyawa polisakarida tinggi untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh serbuk umbi tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia tuberosa*) terhadap kadar dan respon imun tikus *Wistar* yang diinduksi *streptozotocin*. Tikus yang digunakan adalah tikus *Wistar* sebanyak 25 ekor jantan, umur sekitar 2 bulan, dengan berat badan 180-250 gram. Tikus dibagi 5 kelompok secara acak masing-masing 5 ekor. Tikus kelompok I, II dan III dibuat diabetes dengan induksi dosis tunggal *streptozotocin* intraperitoneal 40 mg/kg bb yang dilarutkan dalam buffer sodium sitrat 0,1 M. Tikus diabetes kelompok I diterapi dengan serbuk umbi tanaman Sarang Semut dosis A (18 mg/200 g bb/tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari dan tikus diabetes kelompok II diterapi dengan serbuk umbi tanaman Sarang Semut dosis B (9 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari. Tikus diabetes kelompok III diberi perlakuan 0,5 mL NaCl fisiologis/200 g bb tikus/ekor/hari/PO selama 21 hari sebagai kontrol positif diabetes. Kelompok IV diberi serbuk umbi tanaman Sarang Semut dosis A (18 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari untuk mengetahui efek dari Sarang Semut itu sendiri. Kelompok V diberi perlakuan 0,5 mL NaCl fisiologis/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari sebagai kontrol negatif. Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0, 7, 14 dan 21 terhadap setiap kelompok tikus. Di akhir penelitian, dilakukan uji respon imunologik terhadap fungsi leukosit yaitu uji *lazy leucocyte syndrome*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa serbuk umbi Sarang Semut mampu menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki fungsi imunologik leukosit. Pemberian serbuk Sarang Semut dosis A (18 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) memperlihatkan hasil yang lebih baik dibandingkan dosis B (9 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO). Disimpulkan bahwa serbuk umbi Sarang Semut memiliki potensi sebagai antidiabetes melitus dan mampu meningkatkan respon imunologik.

Kata kunci: diabetes melitus, serbuk umbi tanaman Sarang Semut, glukosa darah, respon imunologik, leukosit

Pendahuluan

Data dari *International Diabetes Federation*, di tahun 2014 ada 382 juta penderita diabetes di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 5,1 juta orang artinya setiap enam detik, ada satu penderita diabetes yang meninggal. Angka tersebut diperkirakan pada tahun 2035 akan mencapai dua kali lipat hingga 592 juta jiwa. Indonesia berada di nomor tujuh dengan jumlah penderita sebanyak 8,5 juta orang dan di posisi teratas, ada Cina (98,4 juta jiwa), India (65,1 juta jiwa), dan Amerika (24,4 juta jiwa) (Mutiana, 2011) (Lomondo, 2014).

Penderita diabetes melitus lebih sering mengalami infeksi baik oleh bakteri, jamur, maupun virus. Hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus dapat mengakibatkan gangguan fungsi sel neutrofil dan monosit. Gangguannya dapat berupa penurunan pergerakan atau *chemotaxis*, penurunan kemampuan melekat, penurunan kemampuan fagositosis, dan penurunan kemampuan membunuh kuman (*killing*).

Saat ini telah dikenal banyak jenis tanaman yang mengandung bahan aktif yang berkhasiat sebagai obat anti-diabetik, salah satunya adalah tanaman Sarang Semut (*Myrmecodia tuberosa*) (Ahkam, 2006). Kandungan senyawa-senyawa polisakarida dalam tanaman obat seperti tanaman Sarang Semut mampu membantu peningkatan sistem kekebalan tubuh (Triana, 2013).

Pada penelitian ini akan diuji pengaruh anti-hiperglikemik pada tanaman Sarang Semut sediaan serbuk melalui kajian kadar glukosa darah dan imunologik tikus *Wistar* yang diinduksi diabetes melitus dengan *streptozotocin*.

Materi dan Metode

Materi

Tikus yang digunakan adalah tikus *Wistar* sebanyak 25 ekor jantan, umur sekitar 2 bulan, dengan berat badan 180-250 gram. Tikus diperoleh dari

Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. *Streptozotocin* yang diperoleh dibeli dari perusahaan Nakalai, Japan dan sodium sitrat bufer sebagai pelarut diperoleh dari Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Tikus diberikan minum dan pakan secara *ad libitum*, pakan berupa AD2 (JAPFA COMFEED), dan *bedding* tikus berupa serutan kayu yang telah dioven. Semua perlakuan dengan hewan coba pada penelitian ini telah mendapatkan Keterangan Kelaikan Etik (*ethical clearance*) dari Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM dengan nomor 204/KEC-LPPT/XII/2014.

Penelitian ini menggunakan sediaan serbuk Sarang Semut diperoleh dari daerah Papua tepatnya di Wamena. Sediaan Sarang Semut tersebut dilakukan uji fitokimia di Laboratorium Biologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada guna mengetahui kandungan zat aktif dalam serbuk umbi Sarang Semut yang digunakan dalam penelitian ini. Uji determinasi juga dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada guna mendapatkan informasi mengenai spesies serbuk umbi tanaman Sarang Semut yang digunakan dalam penelitian ini.

Metode

Tikus dibagi menjadi 5 kelompok. Tikus kelompok I, II dan III dipuasakan selama 24 jam kemudian diinjeksi *streptozotocin* 1 kali dengan dosis 40 mg/kg bb yang dilarutkan dalam bufer sodium sitrat 0,1 M. Tikus akan menjadi diabetes dalam 48 jam *post* induksi dengan kadar gula darah 200 mg/dl. Kelompok I diterapi dengan serbuk umbi tanaman Sarang Semut dosis A (18 mg/200gBB tikus/ekor/hari/PO) dan kelompok diterapi dosis B (9 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari. Tikus kelompok III diberi perlakuan 0,5 mL NaCl fisiologis/200 g bb tikus/ekor/hari/PO selama 21 hari

sebagai kontrol positif. Kelompok IV diberi serbuk umbi tanaman Sarang Semut dosis A (18 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari untuk mengetahui efek dari serbuk umbi tanaman Sarang Semut itu sendiri. Kelompok V diberi perlakuan 0,5 mL NaCl fisiologis/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) selama 21 hari sebagai kontrol negatif.

Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-0, 7, 14 dan 21 terhadap setiap kelompok tikus (Hariono, 2013).

Di akhir penelitian, dilakukan uji fungsi leukosit yaitu uji *lazy leucocyte syndrome*. Dua ekor tikus secara random pada setiap kelompok diambil darahnya dari *plexus retroorbitalis* sebanyak ± 2 mL dan ditampung dalam tabung reaksi yang telah diberi *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) (Stockham, 2008). Selanjutnya diinjeksikan 0,4 mL/m² dari 1:1.000 larutan epinephrin yang dilarutkan dalam PBS pH 7,2. Berdasarkan Tabel konversi perhitungan dosis antara manusia dan beberapa jenis hewan dengan tabel konversi berat badan ke luas permukaan tubuh anjing maka diperoleh m² untuk tikus dengan berat badan 200 g adalah sebanding dengan dosis anjing berat 15 kg yaitu $0,06 \times 0,61 = 0,0366$ m² sehingga dosis larutan epinephrin untuk tikus dengan berat badan 200 g adalah $0,4 \text{ mL} / 0,0366 \text{ m}^2 = 10,9 \text{ mL}$. Darah diambil untuk penghitungan leukosit dan pembuatan preparat apus setiap 5, 15, 30, dan 60 menit pos-injeksi (Sidham, 2000). Total leukosit dihitung dengan hemositometer di bawah mikroskop dan preparat apus

darah diwarnai Giemza lalu dihitung jumlah proporsi sel neutrofilnya dalam 100 hitungan (Barta, 1993).

Data hasil penelitian dianalisa dengan analisa ANOVA. Apabila $P < 0,05$ berarti terdapat pengaruh terhadap pemberian serbuk umbi Sarang Semut.

Hasil dan Pembahasan

Kadar glukosa darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah semua kelompok tikus dimulai pada hari ke-0 sebelum perlakuan umbi serbuk tanaman Sarang Semut untuk melihat data kadar glukosa darah, dilanjutkan pada hari ke-7, ke-14, dan hari ke-21. Analisis kadar glukosa darah digunakan analisis *multivariate* untuk mengetahui apakah ada pengaruh serbuk umbi Sarang Semut terhadap kadar glukosa darah. Pada analisis *multivariate* diperoleh hasil bahwa ada pengaruh diantara lima kelompok tikus dengan perlakuan berbeda terhadap kadar glukosa darah ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa Sarang Semut berpengaruh signifikan ($p < 0,05$) dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar diabetik (Tabel 1).

Pada kelompok I terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ($p < 0,05$). Pada hari ke-0 sebelum perlakuan serbuk Sarang Semut, rata-rata glukosa darahnya $526,8 \pm 10,8$ mg/dL kemudian mengalami penurunan pada hari ke-7 perlakuan serbuk Sarang Semut menjadi $364,8 \pm 18,9$ mg/dL. Pada hari ke-14 dan hari ke-21 glukosa darah mengalami penurunan yang signifikan menjadi $322,6 \pm 10,1$ mg/dL

Tabel 1. Kadar glukosa darah (mg/dL) (*mean* \pm *SD*) tikus kelompok I, II, III, IV dan V pada hari ke-0, 7, 14 dan 21 (simbol yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan signifikan)

Hari ke-	Kadar glukosa darah (mg/dL)				
	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Kelompok IV	Kelompok V
0	526,8 \pm 10,8	455,8 \pm 27,8	490,2 \pm 39,6	91,8 \pm 3,89	88,2 \pm 2,77
7	364,8 \pm 18,99	344,2 \pm 7,42	453,6 \pm 36,26	91,8 \pm 3,89	88,2 \pm 2,77
14	322,6 \pm 10,16 ^a	349 \pm 5,11	454 \pm 16,3	92 \pm 3,89	88 \pm 2,77
21	312,2 \pm 5,63 ^a	352,4 \pm 1,94	450 \pm 3,2	91,8 \pm 3,89	88 \pm 2,77

Ket: kelompok I = tikus diabetik perlakuan dosis A
kelompok II = tikus diabetik perlakuan dosis B
kelompok III = tikus kontrol positif

kelompok IV = tikus normal perlakuan dosis A
kelompok V = tikus kontrol negatif

dan $312,2 \pm 5,6$ mg/dL. Hal ini memperlihatkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian serbuk umbi Sarang Semut.

Untuk mengikuti perkembangan glukosa darah digunakan uji lanjutan LSD (*Least Significantly Difference*) dimana pada kelompok I rata-rata glukosa darah hari ke-0, hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21 terjadi penurunan kadar glukosa darah yang signifikan ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan kelompok III. Secara keseluruhan dengan menggunakan *ANOVA One Way* didapatkan hasil bahwa kelompok I terjadi penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok III. Dari data di atas dapat dilihat bahwa pemberian serbuk umbi Sarang Semut memiliki pengaruh yang signifikan ($p < 0,05$) dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetik (Taebe, 2012).

Dari data penelitian ini, diperoleh hasil bahwa induksi *streptozotocin* mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah dan tanda-tanda klinis ke arah diabetes melitus. Pada kelompok III terjadi peningkatan kadar glukosa darah di awal penelitian yaitu $490,2 \pm 39,6$ mg/dl, diikuti penurunan pada hari ke-7 sebesar $453,6 \pm 36,26$ mg/dl lalu stabil tinggi di angka rata-rata 450 mg/dL pada hari ke-14 dan 21. Hal ini sesuai dengan sifat *streptozotocin* bahwa dalam menimbulkan gejala, setelah pemberian *streptozotocin* biasanya terdapat tiga fase yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan diikuti penurunan glukosa darah (hipoglikemia), lalu diikuti hiperglikemia permanen (Wilson, 1991) (Johnston, 1997).

Pada tikus kelompok IV yang tidak diinduksi *streptozotocin* tidak terjadi penurunan atau pun kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan ($p < 0,05$) akibat pemberian serbuk umbi tanaman Sarang Semut sama halnya seperti pada kelompok V yang tidak diinduksi *streptozotocin* namun hanya diberi NaCl fisiologis saja. Pada kelompok perlakuan (kelompok I dan II) terjadi penurunan kadar glukosa

darah yang signifikan ($p < 0,05$) akibat pemberian serbuk tanaman Sarang Semut (Akbarzadeh, 2007)

Pemberian serbuk umbi tanaman Sarang Semut 9 mg/200 g bb dan 18 mg/200g bb mampu menurunkan kadar glukosa darah pada 2 kelompok tikus perlakuan walaupun belum sampai normal. Kemungkinan karena penelitian ini kurang lama untuk membuktikan bahwa serbuk umbi Sarang Semut mampu menurunkan kadar glukosa darah sampai normal pada tikus diabetes yang diinduksi dengan *streptozotocin*. Dengan menggunakan uji lanjutan *Duncan* untuk menentukan dosis yang terbaik dalam menurunkan kadar glukosa darah diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan nyata antara pemberian serbuk tanaman Sarang Semut dosis 9 mg/200 g bb dan 18 mg/200 g bb ($p > 0,05$). Pada penelitian tikus diabetik yang diobati serbuk umbi tanaman Sarang Semut menggunakan dosis 9 mg/200 g bb sudah cukup efektif untuk menurunkan glukosa darah.

Lazy leucocyte syndrome

Hasil uji *lazy leucocyte syndrome* tikus kelompok I, II, III, IV dan V dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil rata-rata nilai total leukosit pada kelompok I sebesar $10,75 \pm 3,8$ $10^3/\mu\text{L}$, kelompok II $7,02 \pm 2,67$ $10^3/\mu\text{L}$, kelompok III $5,41 \pm 1,56$ $10^3/\mu\text{L}$, kelompok IV $5,4 \pm 1,37$ $10^3/\mu\text{L}$ dan kelompok V $5,97 \pm 3,55$ $10^3/\mu\text{L}$. Dari hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) total leukosit antara kelompok tikus diabetes yang diberi perlakuan dengan kelompok tikus normal.

Hasil rata-rata jumlah sel neutrofil pada kelompok I sebesar $3,51 \pm 1,01$ $10^3/\mu\text{L}$, kelompok II $1,79 \pm 0,85$ $10^3/\mu\text{L}$, kelompok III $1,08 \pm 0,31$ $10^3/\mu\text{L}$, kelompok IV $2,9 \pm 0,42$ $10^3/\mu\text{L}$ dan kelompok V $3,05 \pm 1,58$ $10^3/\mu\text{L}$. Dari hasil analisis statistik menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) jumlah sel neutrofil antara kelompok tikus diabetes yang diberi perlakuan dosis A dengan

kelompok tikus normal. Hal ini menunjukkan sarang semut mampu meningkatkan jumlah sel neutrofil pada tikus diabetes.

Tabel. 2 Hasil perhitungan rasio neurofil Leukosit

Kelompok	Total leukosit ($10^3/\mu\text{L}$)	Neutrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	Rasio neutrofil : leukosit (%)
I	10,75±3,8	3,51±1,01	32,72
II	7,02±2,67	1,79±0,85	25,62
III	5,41±1,56	1,08±0,31	20
IV	5,4±1,37	2,9±0,42	53,82
V	5,97±3,55	3,05±1,58	51,18

Ket: kelompok I = tikus diabetik perlakuan dosis A
kelompok II = tikus diabetik perlakuan dosis B
kelompok III = tikus kontrol positif
kelompok IV = tikus normal perlakuan dosis A
kelompok V = tikus kontrol negatif

Hasil rasio total leukosit dengan jumlah sel neutrofil tikus kelompok I adalah sebesar 32,72 %, kelompok II 25,62%, kelompok III 20%, kelompok IV 53,82% dan kelompok V sebesar 51,18%. Hewan sehat akan memobilisasi sel neutrofil ke dalam darah kurang lebih 45% dari total leukosit, sedangkan hewan yang sakit dengan "*lazy leucocyte syndrome*" hanya akan memobilisasi sel neutrofil ke dalam darah kurang dari 45% dari total leukosit (Barta, 1993).

Hasil statistik menunjukkan bahwa rasio total leukosit dengan sel neutrofil pada tikus kelompok I, II dan III adalah kurang dari 45%, sedangkan pada tikus kelompok I dan II adalah lebih dari 45%. Hal ini menunjukkan bahwa pada kelompok tikus yang diinduksi diabetes telah terjadi *lazy leucocyte syndrome* akibat dari hiperglikemia (Miller, 1997).

Pada tikus kelompok kontrol normal dan kelompok tikus normal yang diberi serbuk umbi Sarang Semut 18 mg/200 g bb rasio total leukosit dengan sel neutrofil adalah lebih dari 45%. Hal ini menunjukkan bahwa tikus kelompok kontrol dan tikus kelompok kontrol diberi serbuk umbi Sarang Semut yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus sehat (Wilson, 1994).

Kelompok tikus diabetes yang diberi

perlakuan serbuk umbi tanaman Sarang Semut dosis 9 mg/200 g bb dan 18 mg/200 g bb menunjukkan adanya perbaikan walaupun masih berada di bawah kisaran normal yaitu kelompok I dengan dosis 18 mg/200 g bb ($32,72\pm 4,08\%$) dan kelompok II dengan dosis 9 mg/200 g bb ($25,62\pm 4,49\%$) dibandingkan tikus kelompok kontrol diabetes ($20\pm 3,39\%$).

Tikus kelompok kontrol yang diberi serbuk umbi Sarang Semut juga mengalami kenaikan jumlah sel neutrofil di pembuluh darah tikus dibandingkan tikus kelompok kontrol yang diberi NaCl 0,5 mL. Hal ini membuktikan bahwa serbuk umbi tanaman Sarang Semut mampu meningkatkan kemotaksis sel neutrofil ke dalam saluran pembuluh darah tikus. Dosis serbuk umbi tanaman Sarang Semut 18 mg/200 g bb lebih baik dalam meningkatkan aktivitas mobilisasi neutrofil dibandingkan dosis serbuk tanaman Sarang Semut 9 mg/200 g bb (Soeatmadji, 1996).

Kandungan senyawa-senyawa polisakarida dalam tanaman obat seperti tanaman Sarang Semut mampu membantu peningkatan sistem kekebalan tubuh (Triana, 2013), antara lain meningkatkan sistem kekebalan tubuh dimana akan meningkatkan kemotaksis dan aktivitas kemampuan fagositosis leukosit polimorfonuklear (Zimmerman, 1999).

Polisakarida dalam tanaman Sarang Semut dapat meningkatkan kerja sitokin sehingga komunikasi antar sel pertahanan tubuh menjadi lebih baik. Komunikasi antar sel pertahanan tubuh yang lebih baik tersebut meningkatkan sistem pertahanan tubuh menjadi lebih baik termasuk dalam hal memobilisasi sel neutrofil (Hall, 1997).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa serbuk umbi Sarang Semut mampu menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki fungsi imunologik leukosit. Pemberian serbuk Sarang Semut dosis A (18 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO) memperlihatkan hasil yang lebih baik dibandingkan dosis B (9 mg/200 g bb tikus/ekor/hari/PO).

Kesimpulan

Serbuk umbi Sarang Semut memiliki potensi sebagai antihiperlikemik dan mampu meningkatkan respon imunologik.

Daftar Pustaka

- Ahkam. 2006. *Sarang Semut (Myrmecodia pendans) dalam Macam Sediaan untuk Diabetes Melitus*.6:12-20.
- Akbarzadeh, A. 2007. Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 22 (2):60 – 64.
- Barta, O. 1993. *Veterinary Clinical Immunology Laboratory*. United State of America. BAR-LAB,inc. B3:pp.3-4.
- Hall, M.W. 1997. *Endokrinologi*. Percetakan Angkasa Offset, Bandung. hal. 37.
- Hariono, B. 2013. *Efek Jus Batang Brotowali terhadap Gambaran Hematologik Rutin dan Histopatologik Organ Tikus (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Aloksan*. Fakultas Kedokteran Hewan: Yogyakarta. hal.20-30.
- Johnston C. L.W. 1997. Infection and Diabetes Mellitus. In: *Textbook of Diabetes, Volume 2, 2nd Ed.* Edited by John Pickup and Gareth Williams, Blackwell Science Ltd, Oxford. pp.70.1 – 70.14.
- Lomondo, D. 2014. *Mekanisme Antioksidan Tumbuhan Sarang Semut (Myrmecodia pendans) Menurunkan Gangguan Spermatogenesis Tikus Putih (Rattus norvegicus) Yang Terpapar Plumbum*. Universitas Airlangga, Surabaya. pp.5-10.
- Miller, M.E. and Baker L. 1997. Leukocyte Function in Juvenile Diabetes Mellitus : Humoral and Cellular Aspect. *Journal of Pediatric*. 81 : 984.
- Mutiana, J. P. 2011. Pengaruh Pemberian Infusa Tumbuhan Sarang Semut (*Hydnophytum formicarum*) terhadap Gambaran Histologi Pankreas pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Diabetes Terinduksi Aloksan. *Majalah Kesehatan Pharma Medika* 3(1):35-40.
- Oraby, F.S., Farrag, A.R.H., Khalil, M.Y., Hussein, J.S. and Ej-Soud, N.H.A. 2008. Hypoglisemic Effect of Selected Herbal Extracts on STZ Induced Diabetic Rat. *Journal of Applied Sciences Research*. 2:50-57.
- Shidham VB and Swami VK. 2000. Evaluation of Apoptotic Leukocytes in Peripheral Blood Smears. *Arch.Pathol. Lab. Med.*124. pp. 1291–1294.
- Smith, J.B. dan Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di daerah Tropis*. UI-Press, Jakarta. hal.37-39.
- Soetmadji, D. 1996. *Fungsi Leukosit*. Dalam: Noer, S., Waspadji, S., Rachman, L.A., Widodo, D., Isbagio, H., Alwi, I., dan Husodo, U., (eds). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I*. Edisi ke-3. Balai Penerbit FKUI, Jakarta. hal.685-689.
- Stockham, S. L. and Scott, M. A. 2008. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology 2nd Ed.* Blackwell Publishing Professional. USA. pp 120-121.
- Subroto, A., dan Saputro, H. 2008. *Gempur Penyakit dengan Sarang Semut*. Penebar Swadaya, Jakarta. hal.11-32.
- Taebe, B. 2012. Uji Efek Hipoglikemik Kombinasi Ekstrak Etanol Propolis dan Ekstrak Etanol Sarang Semut (*Myrmecodia pendans Merr & Perry*) pada Mencit (*Mus musculus*). *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 16(3):151–158.
- Thay, T.H. dan Rahardja, K. 1991. *Obat-obat Penting*. Edisi ke-4. Dirjen POM, Depkes, R.I., Jakarta. hal.586-589.
- Triana, H., Sumardi dan Ediati S. 2013. Ant Plant (*Myrmecodia Tuberosa*) Hypocotyl Extract Modulates Tcd4+ and Tcd8+ Cell Profile of Doxorubicin-Induced Immune-Suppressed Sprague Dawley Rats *In Vivo*. *Science Pharmacology*. 81(3):1057–1069.
- Weiss, D. J. and Wardrop, K. J. 2010. *Schalm's Veterinary Hematology 6th Ed.* Willey-Blackwell. USA. pp. 36, 123, 153, 854, 856.
- Wilson R. M. 1994. Infections and Diabetes. In: *Chronic Complications of Diabetes*. Edited by John C.Pickup & Gareth Williams, Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp.282-288.
- Zimmerman, J. 1978. *Hepatotoxicity*. Appleton century Crofts, New York. pp.236-237.