

Ekstrak Sarang Semut Dapat Menekan Tingkat Kerusakan Paru-Paru Tikus Putih yang Diinduksi Gentamisin Dosis Toksik

(ANT NEST EXTRACT COULD BE SUPPRESS LEVEL OF HISTOPATHOLOGICAL DAMAGE TO THE LUNGS OF WHITE RATS INDUCED BY TOXIC DOSES OF GENTAMICIN)

**Jihadulhaq¹,
I Made Kardena², I Made Merdana³, Samsuri³**

¹ Mahasiswa Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan,
² Laboratorium Patologi Veteriner,
³ Laboratorium Fisiologi, Farmakologi dan Farmasi Veteriner,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana,
JL. Sudirman, Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia, 80234;
Telp/Fax: (0361) 223791
e-mail : jihadulhaq11@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian gentamisin 250 mg/kgBB mempengaruhi histopatologi paru-paru untuk mengetahui efek protektif sarang semut terhadap paru-paru tikus putih yang diberikan gentamisin dosis toksik. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan dengan berat badan 200-300 g ram yang terdiri dari empat perlakuan, yaitu kontrol (P0) tanpa perlakuan, perlakuan 1 (P1) diberi gentamisin dosis 250 mg/kg BB, perlakuan 2 (P2) diberi gentamisin dosis 250 mg/kgBB ditambah sarang semut dosis 250 mg/kg BB, perlakuan 3 (P3) diberikan sarang semut 250 mg/kg BB selama tujuh hari setelah itu diberikan ekstrak sarang semut dan gentamisin dosis 250 mg/kg BB. Gentamisin dan ekstrak sarang semut diberikan secara per oral selama 10 hari. Setelah itu nyawa tikus percobaan dikorbankan kemudian dilakukan nekropsi dan organ paru-paru diambil secara aseptik untuk pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan *Hematoksilin dan Eosin* (HE). Pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan menggunakan metode HE dibuat di laboratorium patologi. Variabel yang diperiksa adalah infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis. Pada penelitian ini didapatkan hasil pemberian ekstrak sarang semut per oral terhadap tikus putih yang sudah diberi gentamisin (250 mg/kg BB) mengalami perbaikan pada lesi nekrosis, begitu pula pada lesi infiltrasi sel radang dan edema meskipun secara statistik tidak signifikan ($P > 0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak sarang semut dengan dosis 250 mg/kgBB belum mampu memperbaiki kerusakan jaringan paru-paru yang diberikan gentamisin dosis 250 mg/kg BB.

Kata-kata kunci : paru-paru; gentamisin; sarang semut

ABSTRACT

The research aims to prove that the administration of 250 mg / kgBB gentamicin influences the histopathology of the lungs to determine the protective effect of ant nests on the lungs of white rats given toxic dose of gentamicin. This study used 24 male white rats weigh 200-300 g consisting of four treatments, namely: control group (P0) without treatment, treatment group 1 (P1) were given gentamicin at a dose of 250 mg/kg body weight, treatment group 2 (P2) given a dose of 250 mg/kg body weight gentamicin plus an ant nest a dose of 250 mg/kg body weight, treatment 3 (P3) was given an anthill 250 mg/kg body weight for seven days after being given ant nest extract and gentamicin dose of 250 mg/kg body weight. Gentamicin and ant nest extract given orally for 10 days. Afterwards, the mice were sacrificed and necropsy performed. Lungs were taken aseptically for the preparation of

histopathological preparations with hematoxylin and eosin staining. Histopathological preparations by staining using the Hematoxylin-Eosin (HE) method were made in the pathology laboratory. The variables examined were inflammatory cell infiltration, edema, and necrosis. In this study the results obtained by giving ant nest extract orally to white rats that have been given gentamicin (250 mg/kg body weight) have improved in necrotic lesions, as well as in inflammatory cell infiltration lesions and edema although statistically not significant. From this study it can be concluded that the administration of ant nest extract at a dose of 250 mg/kg body weight has not been able to repair lung tissue damage given gentamicin dose 250 mg/kg body weight.

Keywords: lung; gentamicin; ant nest

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki keragaman flora dan fauna. Banyak flora yang memiliki berbagai zat aktif dan telah digunakan sebagai obat. Obat tradisional dari tanaman obat banyak digunakan masyarakat terutama dalam upaya preventif, promotif, dan rehabilitatif. Obat tradisional yang salah satunya diperkenalkan pada tahun 2006, yang berasal dari pedalaman Papua adalah sarang semut (*Myrmecodia pendans*) (Soeksmanto *et al.*, 2010).

Sarang semut merupakan tumbuhan epifit yang menempel di pohon-pohon besar. Sarang semut mengandung senyawa-senyawa kimia dari golongan flavonoid dan tanin yang diketahui mampu menyembuhkan berbagai macam penyakit. Secara empiris, rebusan sarang semut dapat menyembuhkan beragam penyakit ringan dan berat seperti migren, rematik, asam urat, wasir, tuberkulosis dan leukimia, jantung koroner, kanker (Soeksmanto *et al.*, 2010). Sarang semut mampu meningkatkan fungsi fisiologis tubuh terhadap serangan penyakit dan radikal bebas, salah satu metabolit reaktif yang sering timbul akibat penggunaan dosis tinggi seperti penggunaan antibiotika (Lintong *et al.*, 2012).

Tumbuhan sarang semut adalah anggota famili *Rubiaceae*. Tumbuhan ini sebenarnya terdiri atas lima genus, namun hanya dua genus yang berasosiasi dengan semut yaitu *Myrmecodia* dan *Hydnophytum* (Roslizawaty *et al.*, 2013). Berbagai penelitian tentang sarang semut menyebutkan bahwa, sarang semut memiliki aktivitas antikanker yang efektif dan mampu menyembuhkan beberapa penyakit mematikan lainnya.

Gentamisin merupakan antibiotika golongan aminoglikosida, yang sering digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri Gram negatif. Bahan ini tersedia dalam bentuk gentamisin sulfat yang tersedia dalam bentuk larutan dalam vial atau ampul 60 mg/1,5 mL, 80 mg/2 mL, 120 mg/3 mL, dan 280 mg/2 mL. Dosis pemberian gentamisin untuk tikus putih sebanyak 5-6 mg/kgBB/hari. Semua aminoglikosida akan diserap dengan cepat dari area

injeksi secara intra-muskuler. Konsentrasi obat dalam plasma mencapai puncaknya sesudah 30-90 menit dan hal ini sama dengan 30 menit sesudah infus intravena selesai (Lintong *et al.*, 2012).

Mekanisme kerja aminoglikosida (termasuk gentamisin) dengan cara penghambat yang *irreversible* terhadap sintesis protein dan aktivitas bakterisidal. Aktivitas ini berupa difusi pasif melalui pori kanal pada membran luar bakteri. Bahan ini kemudian ditransportasi secara aktif dari luar membran bakteri masuk ke dalam sitoplasma yang sangat membutuhkan oksigen. Di dalam sel bakteri, aminoglikosida berikatan dengan reseptor pada subunit 30S protein ribosom bakteri. Sintesis protein ribosom dihambat oleh aminoglikosida melalui beberapa cara yaitu: mengganggu kompleks inisiasi pembentukan peptida, menyebabkan kesalahan pembacaan mRNA sehingga mengakibatkan penggabungan asam amino yang salah ke dalam peptida, dan menguraikan polisom menjadi monosom yang tak berfungsi. Umumnya konsentrasi aminoglikosida rendah dalam sekresi dan jaringan. Aminoglikosida tidak berpenetrasi masuk ke dalam sel mast, susunan saraf pusat, atau mata. Konsentrasi tinggi hanya ditemukan pada korteks ginjal serta endolimfa dan perilimfa telinga bagian dalam, hal ini yang menyokong terjadinya nefrotoksisitas dan ototoksisitas. Hampir seluruh aminoglikosida diekskresi melalui filtrasi glomerulus ginjal dan konsentrasinya dalam urine 50-200 mikrogram/mL (Roslizawaty *et al.*, 2013).

Gentamisin memiliki jangkauan spektrum yang luas dan efektif pada bakteremia dan sepsis (Hidayati *et al.*, 2014). Namun, obat ini memiliki efek samping seperti alergi, reaksi iritasi, perubahan biologis dan reaksi toksik. Gentamisin merupakan zat xenobiotik yang memiliki efek samping nefrotoksik, pulmotoksik, dan hepatotoksik apabila diberikan dalam dosis yang berlebihan atau dalam waktu lama. Kapasitas metabolik xenobiotik tertinggi ada di hepar, paru, ginjal, sedangkan pada mukosa saluran pencernaan mempunyai kapasitas sedang. Gentamisin merupakan xenobiotik yang diduga dapat merusak alveolus paru paru secara tidak langsung (Roslizawaty *et al.*, 2013).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan spesies yang sering dipakai sebagai hewan model pada penelitian mengenai mamalia. Hewan ini bersifat sosial dan termasuk hewan nokturnal. Tikus putih digunakan untuk mempelajari dan memahami keadaan patologis yang kompleks misalnya pada penyakit diabetes melitus dan hipertensi. *Rattus norvegicus* memiliki beberapa keunggulan, yaitu pemeliharaan dan penanganan mudah, serta kemampuan reproduksi tinggi (Malole dan Pramono, 1989).

Hewan ini dipakai dengan pertimbangan: (1) pola makan omnivora seperti manusia (Malole dan Pramono, 1989), (2) memiliki saluran pencernaan dengan tipe monogastrik seperti manusia (Khan *et al.*, 2011), (3) kebutuhan nutrisi menyerupai manusia. (4) mudah dicekok dan tidak mengalami muntah karena tikus ini tidak memiliki kantung empedu. *Rattus norvegicus* mempunyai 3 galur, yaitu *sprague dawley*, *wistar*, dan *long evans*. Galur *sprague* memiliki tubuh ramping, kepala kecil, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, serta ukuran ekor lebih panjang dari pada badannya. Galur *wistar* memiliki kepala yang besar dan ekor yang pendek, sedangkan galur *long evans* memiliki ukuran yang lebih kecil dan bagian tubuh depan berwarna hitam (Malole dan Pramono, 1989).

Paru-paru sebagai organ yang berhubungan dengan dunia luar sangat mudah terpapar agen infeksius atau non-infeksius melalui rute aerogenous. Permukaan respirasi paru-paru selalu berkontak terus-menerus dengan udara di sekitarnya sehingga mudah terancam serangan mikroorganisme, debu, dan partikel-partikel yang terhirup. Selain itu, paru-paru juga merupakan organ dengan pembuluh darah kapiler terbanyak sehingga mudah terserang agen infeksius atau noninfeksius yang menyebar secara hematogenous. Agen infeksius atau non-infeksius yang telah sampai ke alveol tidak dapat disingkirkan oleh pergerakan silia, namun sebagai gantinya disingkirkan oleh sel makrofag alveolar, yang secara aktif memfagosit benda-benda halus dan mikroorganisme yang masuk dari rongga hidung maupun melalui jalur hematogen (Robbins dan Kumar, 1995).

Paru adalah organ berbentuk piramid seperti spons dan berisi udara yang terletak di rongga toraks. Paru merupakan jalinan atau susunan bronkus, bronkiolus, bronkiolus respiratori, alveoli, sirkulasi paru, saraf, dan sistem limfatik. Paru adalah alat pernapasan utama yang merupakan organ berbentuk kerucut apeks di atas dan sedikit lebih tinggi dari klavikula di dalam dasar leher. Paru dibagi menjadi beberapa lobus oleh fisura. Paru kanan dibagi menjadi tiga lobus oleh dua fisura, sedangkan paru kiri terbagi dua lobus oleh satu fisura. Paru-paru merupakan salah satu organ setelah hepar yang bereaksi terhadap perusakan oleh zat xenobiotik. Hal ini disebabkan karena paru-paru merupakan organ yang mengkatalisis reaksi biotransformasi dari zat xenobiotik. Alveolus merupakan bagian dari paru-paru yang peka terhadap zat-zat xenobiotik (Robbins dan Kumar, 1995).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus putih jantan galur wistar, berumur 2-3 bulan, berat badan 200-300 gram yang diperoleh di Kota Denpasar, Provinsi Bali. Spesimen yang digunakan adalah organ paru-paru dari tikus putih yang telah diberikan perlakuan. Adapun perlakuan sebagai berikut: kontrol (P0) tanpa perlakuan, perlakuan 1 (P1) diberi gentamisin dosis 250 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 (P2) diberi gentamisin dosis 250 mg/kgBB ditambah sarang semut dosis 250 mg/kgBB, perlakuan 3 (P3) diberikan sarang semut 250 mg/kgBB selama tujuh hari setelah itu diberikan ekstrak sarang semut dan gentamisin dosis 250 mg/kgBB.

Gentamisin dan ekstrak sarang semut diberikan secara oral selama 10 hari. Sampel organ yang diambil adalah organ paru-paru yang difiksasi dalam larutan *neutral buffer formalin* (NBF) 10% dan dilanjutkan pembuatan preparat histopatologi dengan pewarnaan menggunakan metode *Hematoxylin-Eosin* (HE). Preparat histopatologi diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 100x dilihat dengan lima lapang pandang berbeda dan dicatat perubahan mikroskopis berdasarkan parameter yang diamati. Preparat histopatologis diamati dengan *scoring* berdasarkan kategori berikut : Skor 0 : tidak ada perubahan, Skor 1 : bersifat fokal (ringan), Skor 2 : bersifat multifokal (sedang) dan Skor 3 : bersifat difusa (parah).

Untuk mengetahui perbedaan struktur histopatologi paru-paru tikus putih pada masing-masing dosis yang diberikan, data ditabulasi dan selanjutnya dianalisis dengan uji statistik non parametrik Kruskal-Wallis. Jika ada perbedaan nyata ($P < 0,05$) dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

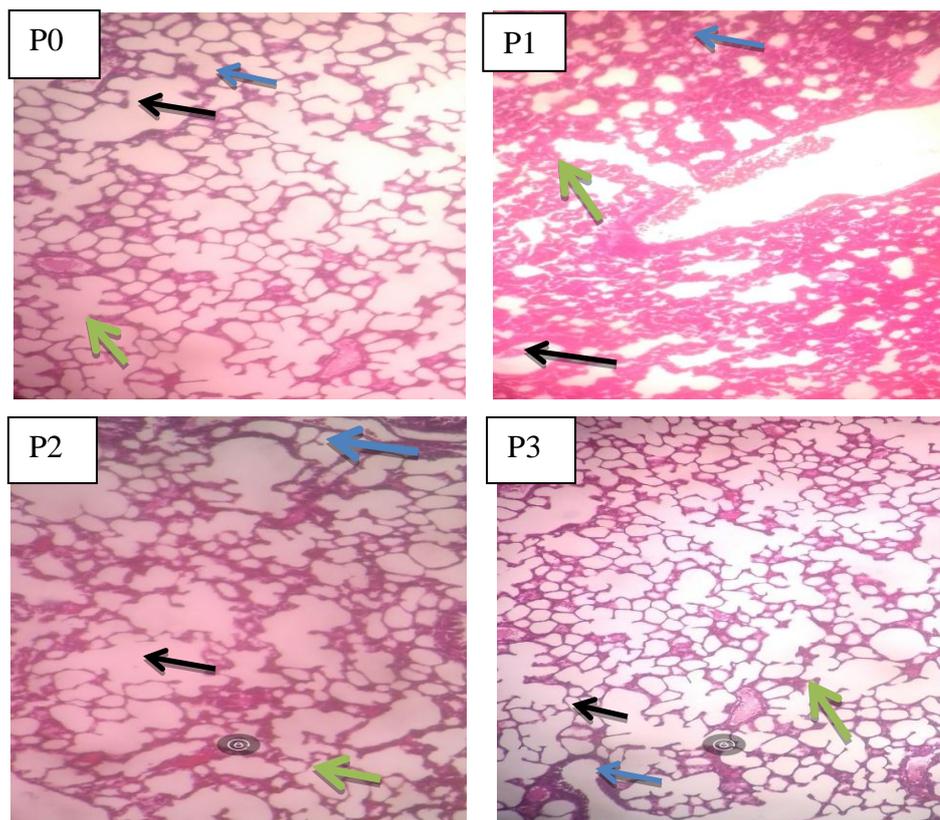
HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan histopatologi pada paru-paru tikus putih yang diberikan ekstrak sarang semut dan diinduksi gentamisin dosis toksik adalah sebagai berikut. Perubahan infiltrasi sel radang bersifat fokal ditemukan empat jaringan paru-paru pada perlakuan kontrol (P0) dan P1, tiga jaringan paru-paru pada perlakuan P2 dan satu jaringan ginjal infiltrasi sel radang bersifat multifokal. Sedangkan pada perlakuan P3 infiltrasi sel radang fokal hanya ditemukan pada satu jaringan ginjal.

Perubahan nekrosis bersifat fokal ditemukan tiga jaringan paru-paru pada perlakuan kontrol (P0), dua jaringan ginjal pada perlakuan P1, dan empat jaringan paru-paru pada perlakuan P1 nekrosisnya bersifat multifokal. Empat jaringan paru-paru pada perlakuan P2

menunjukkan adanya nekrosis fokal, dan satu jaringan paru-paru menunjukkan adanya perubahan nekrosis yang bersifat multifokal. Sedangkan pada perlakuan P3 lima jaringan paru-paru menunjukkan adanya perubahan nekrosis yang bersifat fokal, dan nekrosis multifokal hanya ditemukan pada satu jaringan paru-paru .

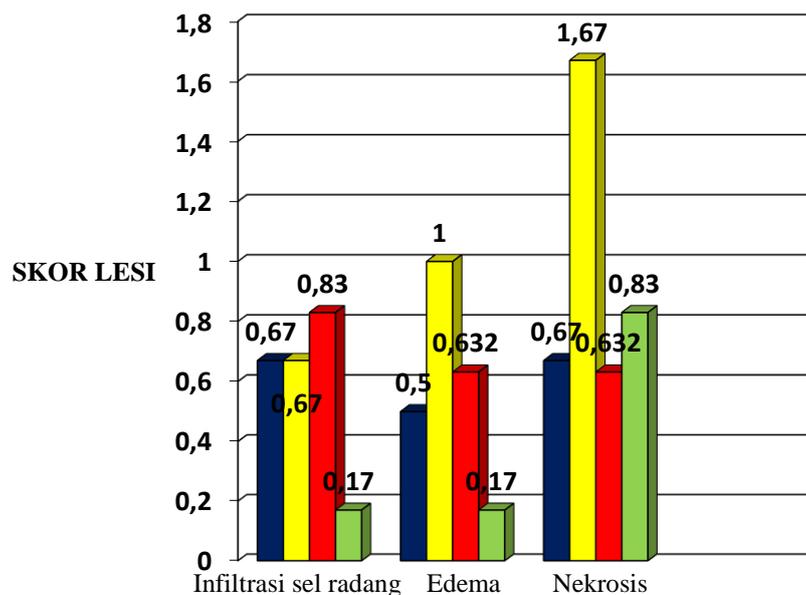
Perubahan edema yang bersifat fokal ditemukan pada tiga jaringan paru-paru pada perlakuan kontrol (P0), empat jaringan paru-paru pada perlakuan P1 dan P2, dan satu edema bersifat multifokal ditemukan pada perlakuan P2. Sedangkan pada perlakuan P3 hanya ditemukan satu jaringan paru-paru yang mengalami edema yang bersifat fokal. Hasil pemeriksaan histopatologi jaringan paru-paru yang diberikan ekstrak sarang semut yang diinduksi gentamisin dosis toksik dapat dilihat pada Gambar 1. Adapun rata-rata hasil skoring infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis pada paru-paru tikus putih masing-masing perlakuan disajikan pada Gambar 2.



Gambar 1. Gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) pada kelompok P0, P1, P2, P3), (HE, 400X). Tanda biru adanya infiltrasi sel radang, tanda hitam edema, tanda hijau nekrosis.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian gentamisin dosis toksik (250 mg/kgBB) mempengaruhi perubahan histopatologi paru-paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) dilihat dari lesi infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis. Pada perlakuan kontrol negatif (P0) terlihat adanya perubahan infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis yang bersifat fokal/ringan. Adanya perubahan histopatologi pada kontrol negatif (P0) dapat diakibatkan oleh status kesehatan tikus percobaan sebelum diberi perlakuan. Penggunaan hewan coba konvensional yang tidak bersifat *specific pathogen free* (SPF) sering terjadi kontrol negatif mengalami perubahan histopatologi yang tidak diharapkan akibat faktor diluar perlakuan.

Pemberian gentamisin dengan dosis 250 mg/kg setiap hari dapat mengakibatkan kerusakan pada paru-paru. Perubahan yang terjadi adalah infiltrasi sel radang, keluarnya darah dari pembuluh darah yang secara patologis ditandai adanya sel darah merah diluar pembuluh darah atau dalam jaringan adalah infiltrasi sel radang (Khan *et al.*, 2011).



Gambar 2. Grafik rerata skor histopatologi paru-paru tikus putih yang diberi gentamisin.

Keterangan: biru kontrol negatif (p0), kuning kontrol positif (p1), merah gentamisin (p2), hijau gentamisin dan sarang semut (p3).

Perubahan lain yang ditemukan pada pemeriksaan histopatologi paru-paru tikus putih yaitu edema secara klinis dapat berupa pembengkakan lokal akibat penimbunan darah ke jaringan interstitial. Edema adalah salah satu tanda adanya inflamasi. Inflamasi merupakan reaksi pertahanan organisme dan jaringan terhadap kerusakan, tujuannya adalah memperbaiki kerusakan atau paling tidak membatasinya serta menghilangkan penyebab kerusakan, seperti

bakteri atau benda asing (Khan *et al.*, 2011). Edema yang terjadi pada kontrol negatif, positif, P2, dan P3 bersifat ringan.

Perubahan terakhir yang terlihat yaitu nekrosis. Nekrosis merupakan sel-sel yang mengalami perubahan yang mengarah ke kematian sel, yang disebabkan oleh adanya zat toksik yang masuk bersama dengan aliran darah menuju ke paru-paru (Angelina *et al.*, 2000). Nekrosis atau kerusakan sel menurut Adinata *et al.* (2012), dapat ditandai dengan pembengkakan sel dengan hilangnya membran plasma, perubahan pada organel, dan perubahan inti disertai dengan hipokromik. Penyebab nekrosis salah satunya adalah adanya zat kimia yang bersifat toksin. Pada penelitian ini diperoleh hasil nekrosis yang cenderung sedang terjadi pada kelompok perlakuan yang hanya diberikan antibiotika gentamisin dosis toksik (P1). Namun, pada jaringan paru dari kelompok lainnya (P0, P2 dan P3) hanya mengalami nekrosis ringan. Akan tetapi berdasarkan uji statistik, antara kontrol dengan perlakuan tidak berbeda nyata ($P>0,05$).

Sarang semut memiliki kandungan antioksidan yang berguna untuk meredam efek buruk dari radikal bebas yang dihasilkan oleh gentamisin. Antioksidan adalah zat yang mampu mematikan zat yang lain yang membuat sel menjadi rapuh dan mampu memperbaiki sel yang rusak. Antioksidan merupakan senyawa penting yang berfungsi sebagai penangkal radikal bebas (Handani *et al.*, 2015). Komponen utama dari sarang semut adalah flavonoid. Flavonoid merupakan antioksidan dan antibiotika yang berfungsi menguatkan dan mengantisipasi kerusakan pembuluh darah dan merupakan bahan aktif yang berfungsi sebagai anti radang dan antivirus (Radiati *et al.*, 2008). Flavonoid yang bekerja untuk memaksimalkan aktivitas *scavenger* terhadap radikal bebas, dengan cara menurunkan aktivitas radikal hidrosil sehingga tidak terlalu reaktif lagi (Simanjuntak dan Subroto, 2010). Kandungan flavonoid di dalam sarang semut dapat meredam efek buruk radikal bebas, dengan menghambat peroksidasi lipid melalui aktivasi peroksidase terhadap hemoglobin, yang merupakan antioksidan endogen (Mot *et al.*, 2009)

Pada penelitian ini didapatkan hasil pemberian ekstrak sarang semut per oral terhadap tikus putih yang sudah diberi gentamisin (250 mg/kgBB) mengalami perbaikan pada lesi nekrosis, begitu pula pada lesi infiltrasi sel radang dan edema meskipun secara statistik tidak signifikan ($P>0,05$). Hasil dari P3 yang diberikan ekstrak sarang semut terlebih dahulu selama 7 hari dan kemudian diberikan gentamisin dan ekstrak sarang semut, dilihat dari rerata kerusakan hampir mendekati kontrol negatif. Hasil dari P2 juga sudah mampu memperbaiki

gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberikan gentamisin. Kesimpulan yang dapat diambil adalah ekstrak sarang semut mampu memperbaiki gambaran histopatologi paru-paru tikus putih yang diberikan gentamisin dosis toksik.

SIMPULAN

Pemberian gentamisin dosis toksik (250 mg/kgBB) secara peroral dapat menyebabkan perubahan gambaran histopatologi paru-paru tikus putih berupa infiltrasi sel radang, edema, dan nekrosis. Pemberian ekstrak sarang semut dosis 250 mg/kgBB tidak dapat memperbaiki perubahan histologi tersebut akibat dari pemberian gentamisin dengan dosis toksik.

SARAN

Dengan adanya perbaikan dalam pemberian sarang semut pada paru-paru tikus putih yang diberikan gentamisin dosis toksik, maka dapat disarankan untuk memberikan ekstrak sarang semut pada pasien yang menggunakan gentamisin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih terutama kepada Laboratorium Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana, serta semua pihak yang membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adinata MO, Sudira IW, Berata IK. 2012. Efek ekstrak daun ashitaba (*Angelica keiskei*) terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit (*Mus musculus*) jantan. *Buletin Veteriner Udayana* 4(2): 55-62.
- Angelina GH, Azmizah A, Soehartojo S. 2000. Pengaruh pemberian air sungai dan PDAM Jangir terhadap perubahan histologi paru tikus putih (*Rattus novergicus*). *Media Kedokteran Hewan* 16(3):180-185.
- Handani AR, Salim MN, Harris A, Budiman H, Zainuddin, Sugito. 2015. Pengaruh pemberian kacang panjang (*Vigna unguiculata*) terhadap struktur mikroskopis ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *Jurnal Medika Veterinaria* 9(1): 18-22.
- Hidayati, Helmi A, Raveinal. 2014. Kajian penggunaan antibiotika pada pasien sepsis dengan gangguan ginjal. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis* 2(2): 129-137.
- Khan MR, Badar I, Siddiquah A. 2011. Prevention of hepatorenal toxicity with *Sonchus asper* in gentamisin treated rats. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 11: 1-13.

- Lintong MP, Kairupan FC, Priska SLN. 2012. Gambaran mikroskopik ginjal tikus wistar (*Rattus norvegicus*) setelah diinduksi dengan gentamisin. *Jurnal Biomedik* (3): 185-192.
- Malole, Pramono SU. 1989. *Penggunaan Hewan-hewan Percobaan di Laboratorium*. Bogor: PAU IPB. Pp: 14-15
- Mot AC, Damian G, Sarbu C, Silaghi DR. 2009. Redox reactivity in propolis: direct detection of free radicals in basic medium and interaction with hemoglobin. *Redox Report* 14(6): 267-274.
- Radiati LE, Awwaly KUA, Kalsum U, Jaya F. 2008. Pengaruh pemberian ekstrak propolis terhadap sistem kekebalan seluler pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. *Jurnal Teknologi Pertanian* 9(1): 1-8.
- Robbins S, Kumar V. 1995. *Buku Ajar Patologi I*. Jakarta: EGC. Hal. 72-73
- Roslizawaty, Yulida RN, Fakhruurrazi, Herrialfian. 2013. Aktivitas antibakterial ekstrak etanol dan rebusan sarang semut (*Myrmecodia sp.*) terhadap bakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Medika Veterinaria* 7(2): 91-93
- Simanjuntak F, Subroto MA. 2010, isolasi senyawa aktif dari ekstrak hipokotil sarang semut (*Myrmecodia pendans* Merr. & Perry) sebagai penghambat xantin oksidase. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 8(1): 49-54.
- Soeksmanto A, Simanjuntak P, Subroto MA. 2010. Uji toksisitas akut ekstrak air sarang semut (*Myrmecodia pendans*) terhadap histologi organ hati mencit. *Jurnal Natur Indonesia* 12(2):152-155.