

## EFEK PEMBERIAN TEH KOMBINASI BUNGA *EUPHORBIA MILII* DAN PROPOLIS TERHADAP DIAMETER PULPA PUTIH LIMPA TIKUS WISTAR JANTAN

I Dewa Gede Angga Triadi Nata<sup>1</sup>, Ni Made Linawati<sup>2</sup>, I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti<sup>2</sup>, I Wayan Sugiritama<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali

<sup>2</sup>Departemen/Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, Bali  
Email: dewagangga@gmail.com

### ABSTRAK

Penyakit infeksi termasuk kedalam penyebab utama kematian di seluruh dunia. Imunitas spesifik terdiri dari sel B dan sel T yang berperan penting dalam pertahanan terhadap infeksi. Senyawa-senyawa dengan efek imunomodulator dapat ditemukan pada *Euphorbia milii* dan propolis. *Euphorbia milii* mengandung senyawa saponin, tanin, dan flavonoid yang memiliki efek imunomodulator dengan meningkatkan produksi IL-2 yang merupakan sitokin penginduksi aktivitas sel *Natural Killer* (NK), sel B, dan sel T. Propolis mengandung senyawa benzoat, terpen, flavonoid, asam phenolat, dan *Caffeic Acid Phenetyl Esther* (CAPE) yang juga memiliki efek imunomodulator. Pulpa putih limpa terdiri atas nodul limfoid dan *Periarteriolar Lymphoid Sheats* (PALS) yang sebagian besar tersusun atas sel B dan sel T. Aktivitas imunomodulator dari *Euphorbia milii* dan propolis dapat dibuktikan dengan mengamati peningkatan diameter pulpa putih limpa. Rancangan penelitian ini adalah *randomized post test only controlled group* dengan sampel 24 ekor tikus yang dibagi kedalam 4 kelompok. Aquades diberikan kepada kelompok kontrol sedangkan teh kombinasi diberikan kepada kelompok perlakuan, lalu dilakukan terminasi dan pengukuran diameter pulpa putih. Teknik analisis data berupa *One Way ANOVA* dan *Post Hoc* dengan *LSD test*. Hasil pengujian menunjukkan terdapat perbedaan rerata diameter pulpa putih yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hasil penelitian menunjukkan teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis dapat meningkatkan diameter pulpa putih limpa tikus wistar jantan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengamati dosis efektif.

**Kata kunci:** *Euphorbia milii*, Imunomodulator, Propolis, Pulpa putih

### ABSTRACT

Infectious diseases are one of the most causes of death worldwide. Specific immunity B cells and T cells are important in defense against infection. Compounds with immunomodulatory effects can be found in *Euphorbia milii* and propolis. *Euphorbia milii* contains saponins, tannins and flavonoids which have an immunomodulatory effect by increasing the production of IL-2, which is a cytokine that induces the activity of T cells, B cells, and *Natural Killer* (NK) cells. Propolis contains terpenes, benzoates, phenolic acids, flavonoids, and *Caffeic Acid Phenetyl Esther* (CAPE). The white pulp consists of lymphoid nodules and *Periarteriolar Lymphoid Sheats* (PALS) which are mostly composed of B cells and T cells. The immunomodulatory activity of *Euphorbia milii* and propolis can be demonstrated by an increase in the diameter of the white pulp. The study design was a *randomized post test only controlled group* with a sample of 24 rats which were divided into 4 groups. Aquadest was given to the control group while the combination tea was given to the treatment group, then terminated and measured the diameter of the white pulp. The data analysis techniques were *One Way ANOVA* and *Post Hoc* with the *LSD test*. The test results showed a significant difference in the mean white pulp diameter between the control group and the treatment group. The results showed that the combination of *Euphorbia milii* and propolis can increase the white pulp diameter of male Wistar rats. More research is needed to see an effective dosage.

**Keywords:** *Euphorbia milii*, Imunomodulator, Propolis, White pulp

## PENDAHULUAN

Penyakit infeksi termasuk kedalam penyebab utama kematian di seluruh dunia, baik *emerging* maupun *re-emerging*. Angka kejadian penyakit infeksi di Indonesia terbilang cukup tinggi. Menurut data Riskesdas 2018, prevalensi TB paru sebesar 4%, malaria sebesar 4%, dimana kasus HIV juga meningkat setiap tahunnya. Pada 2015 tercatat 30,935 kasus, 2016 sebanyak 41,250 kasus, dan 2017 sebanyak 48,300 kasus<sup>1</sup>.

Timbulnya penyakit infeksi terkait dengan sistem imun yang berperan dalam respon pertahanan tubuh. Komponen imunitas humoral adalah sel B sedangkan imunitas seluler adalah sel T<sup>2</sup>. Senyawa-senyawa dengan efek imunomodulator dapat meningkatkan fungsi sistem imun. Senyawa-senyawa tersebut dapat ditemukan pada produk alternatif seperti *Euphorbia milii* dan propolis<sup>3</sup>.

*Euphorbia milii* merupakan tanaman hias dengan ciri khas banyak duri di batangnya. *Euphorbia milii* sangat mudah ditemukan di Indonesia karena Indonesia merupakan negara beriklim tropis. *Euphorbia milii* mengandung beberapa senyawa seperti saponin, tanin, dan flavonoid<sup>4</sup>. Flavonoid merupakan senyawa yang memiliki efek imunomodulator yang mempengaruhi limfosit dengan meningkatkan produksi interleukin-2 (IL-2) yang merupakan salah satu sitokin penginduksi aktivitas sel *Natural Killer* (NK), sel B, dan sel T<sup>3</sup>.

Propolis merupakan suatu substansi yang terkandung dalam sarang lebah madu yang terbentuk dari campuran lilin lebah, gula, dan berbagai getah pepohonan yang dikumpulkan lebah madu. Propolis mengandung beberapa senyawa seperti terpen, benzoat, asam phenolat, flavonoid, dan *Caffeic Acid Phenetyl Esther* (CAPE). Kandungan senyawa-senyawa tersebut menyebabkan propolis memiliki efek imunomodulator yang dapat meningkatkan aktivitas dan produksi sel-sel imun<sup>5</sup>.

Limpa merupakan organ limfoid sekunder terbesar dan berperan dalam proses filtrasi dan pertahanan terhadap patogen dalam darah<sup>6</sup>. Limpa tersusun atas pulpa putih dan pulpa merah yang dikelilingi oleh jaringan ikat padat. Pulpa putih terdiri atas nodul limfoid dan *Periarteriolar Lymphoid Sheaths* (PALS), sementara pulpa merah terdiri atas sinusoid dan korda limpa. Pulpa putih sebagian besar tersusun atas sel B dan sel T, dimana pulpa putih mengandung sekitar seperempat limfosit yang ada di dalam tubuh. Pulpa merah mengandung serat dan sel retikuler, makrofag, sel plasma, dan banyak sel darah<sup>7</sup>. Aktivitas imunomodulator dari *Euphorbia milii* dan propolis dapat dibuktikan dengan mengamati perubahan struktur

histologi limpa terutama diameter pulpa putih limpa, dimana pulpa putih tersusun sebagian besar oleh sel B dan sel T. Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan penelitian yang mengamati perubahan diameter pulpa putih limpa tikus wistar jantan yang diberi olahan teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis untuk membuktikan efek imunomodulator dari *Euphorbia milii* dan propolis.

## BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini berupa penelitian analitik eksperimental *post test only controlled group* yang dilaksanakan pada bulan juni hingga September 2020. Penelitian ini telah mendapat izin kelayakan etik dengan nomor 369/UN14.2.2.VII.14/LP/2020 dari KEP (Komisi Pelayanan Etik) FK Unud. Populasi penelitian ini adalah tikus wistar berjenis kelamin jantan, dimana sampel sebanyak 24 ekor tikus dipilih secara acak dengan kriteria inklusi tikus dalam kondisi sehat, berat badan sekitar 100-200 gram, dan usia sekitar 2-3 bulan. Tikus tidak disertakan dalam penelitian apabila tikus dalam kondisi sakit atau meninggal selama proses penelitian. Jumlah kelompok dalam penelitian ini adalah 4 kelompok. Variabel bebas berupa pemberian teh kombinasi dengan durasi berbeda. Variabel terikat berupa rerata diameter pulpa putih. Variabel kendali berupa makanan, minuman, jenis tikus, jenis kelamin, kondisi umum, usia, dan berat badan tikus.

### Penyiapan Teh Kombinasi Bunga *Euphorbia Milii* dan Propolis

Teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis dibuat dari campuran bunga *Euphorbia milii* dan propolis yang sebelumnya sudah melalui pemrosesan. Bunga *Euphorbia milii* diperoleh dari perkebunan bunga di Ketewel, Gianyar. Pemrosesan bunga *Euphorbia milii* diawali dengan 500 gram bunga dikeringkan dengan cara diangin-anginkan, lalu dihaluskan dengan cara diblender. Setelah dihaluskan, bunga kembali dikeringkan dengan menggunakan oven selama 30 menit dengan suhu 100°C, hingga diperoleh bubuk bunga sebanyak 200 gram yang siap dikemas. Propolis diperoleh dari pertanian lebah madu di daerah Plaga, Badung. Pemrosesan diawali dengan membersihkan 600 gram tala/sarang lebah madu yang sudah kosong, lalu dibagi menjadi beberapa bagian kecil dan diblender hingga menjadi bubuk kasar tala. Setelah itu bubuk kasar tala dikeringkan dengan menggunakan oven selama 30 menit dengan suhu 100°C, hingga diperoleh bubuk kasar tala sebanyak 300 gram yang selanjutnya dicampur dengan bubuk bunga *Euphorbia milii*. Teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis merupakan

campuran 200 gram bubuk bunga *Euphorbia milii* dan 300 gram bubuk kasar tala yang mengandung propolis. Campuran bubuk bunga *Euphorbia milii* dan bubuk kasar tala sebanyak 2 gram lalu dikemas dalam kantong teh. Setelah itu kantong teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis dapat diseduh dengan air mendidih sebanyak 100 ml, lalu didinginkan. Teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis diberikan pada tikus wistar jantan kelompok perlakuan sebanyak 2 ml setiap hari dengan menggunakan sonde.

### Penyiapan Tikus Wistar Jantan

Terdapat 4 kelompok tikus yang dipelihara. Pada kelompok kontrol (K) dilakukan pemberian aquabides selama 4 minggu dengan spuit. Pada kelompok perlakuan (P1, P2, P3) dilakukan pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40mg/100grbb secara oral sebanyak 2 ml/ekor/hari. Pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis dilakukan selama 2 minggu pada P1, 4 minggu pada P2, dan 6 minggu pada P3. Pemberian teh dilakukan menggunakan sonde. Selanjutnya dilakukan *euthanasia* berdasarkan IACUC dengan metode *cervical dislocation*. Pada kelompok kontrol (K), pengambilan sampel organ limpa dilakukan pada minggu keempat setelah pemberian aquabides. Pada kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3), pengambilan sampel organ limpa dilakukan pada minggu kedua pada P1, minggu keempat pada P2, dan minggu keenam pada P3.

### Penyiapan Preparat Organ Limpa Tikus Wistar Jantan

Proses diawali dengan pemberian larutan fiksatif *Buffer neutral formalin* (BNF) pada limpa tikus dengan perbandingan jaringan dengan larutan adalah 1 : 10, lalu didiamkan selama 2 hari. Selanjutnya limpa ditiriskan dan dipotong tipis dengan ketebalan 0,3-0,5 mm menggunakan pisau scalpel. Limpa yang telah dipotong tipis kemudian disusun dan dimasukkan ke dalam mesin prosesor otomatis untuk dilakukan dehidrasi. Selanjutnya jaringan limpa diberi paraffin cair dan divakum selama 30 menit, kemudian blok paraffin yang berisi jaringan dicetak dan dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-4  $\mu\text{m}$ . Jaringan lalu diletakan pada *waterbath* yang bersuhu 46°C. Jaringan lalu dilekatkan pada kaca objek yang telah diolesi ewith, kemudian dimasukkan ke dalam inkubator bersuhu 60°C. Preparat jaringan limpa lalu dicelupkan pada larutan xylol, *ethanol absolute*, etanol 90%, larutan hematoksin, air keran, larutan pembiru, dan larutan eosin. Setelah proses pewarnaan selesai, preparat jaringan limpa

ditutup dengan penutup objek glass dan entellan untuk merekatkan.

### Pengukuran Diameter Pulpa Putih Limpa Tikus Wistar Jantan

Mikroskop cahaya dengan perbesaran 10X digunakan untuk melihat gambaran histologi limpa tikus wistar jantan dengan mencari 5 lapang pandang. Aplikasi optilab dan image raster dengan kalibrasi satuan  $\mu\text{m}$  digunakan untuk menghitung diameter pulpa putih limpa tikus wistar jantan.

### Analisis Data

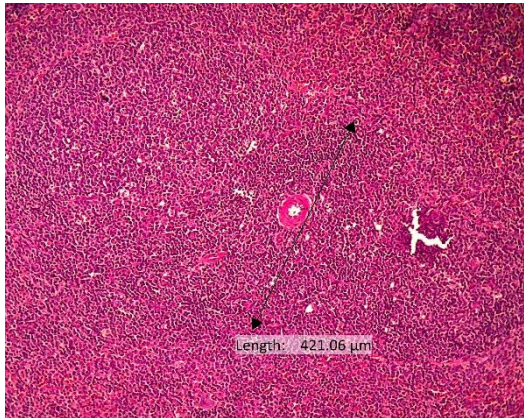
Data kuantitas diameter pulpa putih limpa tikus wistar jantan di tabulasi. Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui karakteristik data. Untuk mengetahui distribusi data dilakukan uji homogenitas dan normalitas. Analisis *one way ANOVA* dan *post hoc* serta *LSD test* dilakukan oleh karena data berdistribusi normal.

### HASIL

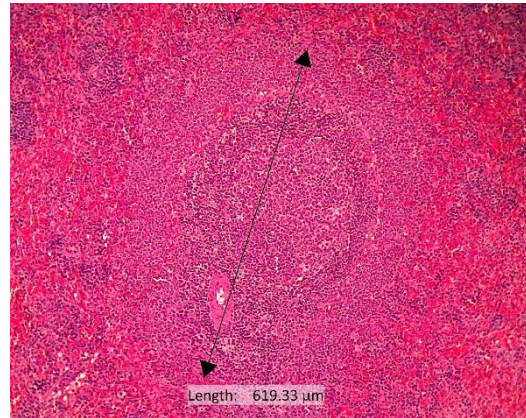
Berdasarkan hasil uji deskriptif, nilai rerata diameter pulpa putih tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan 3 (P3) yaitu sebesar  $614,23 \pm 39,21 \mu\text{m}$ . Nilai rerata diameter pulpa putih terendah terdapat pada kelompok kontrol (K) yaitu sebesar  $469,20 \pm 43,39 \mu\text{m}$ . Data selengkapnya dapat dilihat pada **tabel 1**.

**Tabel 1.** Hasil uji deskriptif diameter pulpa putih limpa tikus

Kelompok	Sampel (n)	Min ( $\mu\text{m}$ )	Max ( $\mu\text{m}$ )	Mean ( $\mu\text{m}$ )	Standard Deviation
Kontrol	6	424,14	524,60	469,1967	43,39336
Perlakuan 1	6	432,96	541,25	495,3000	46,47635
Perlakuan 2	6	490,89	563,47	537,0417	29,85431
Perlakuan 3	6	571,30	665,33	614,2300	39,21209
Total	24				



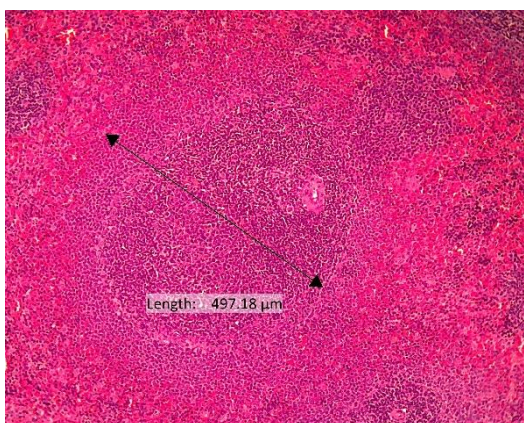
**Gambar 1A.** Histologi diameter pulpa putih limpa tikus kelompok kontrol (K).



**Gambar 1D.** Histologi diameter pulpa putih limpa tikus kelompok perlakuan 3 (K3).



**Gambar 1B.** Histologi diameter pulpa putih limpa tikus kelompok perlakuan 1 (P1).



**Gambar 1C.** Histologi diameter pulpa putih limpa tikus kelompok perlakuan 2 (P2).

Berdasarkan uji homogenitas (uji Levene) dan normalitas (uji Shapiro-Wilk) pada data rerata diameter pulpa putih, didapatkan data homogen dan berdistribusi normal. Lalu, uji parametrik *One Way ANOVA* dilakukan pada data rerata diameter pulpa putih, didapatkan terdapat perbedaan rerata diameter pulpa putih limpa pada kelompok kontrol dan perlakuan.

**Tabel 2.** Hasil analisa *one way ANOVA* terhadap rerata diameter pulpa putih limpa tikus wistar

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	72245,619	3	24081,873	14,884	0,000
Within Groups	32359,509	20	1617,975		
Total	104605,129	23			

Uji Post Hoc dilakukan pada data diameter pulpa putih limpa untuk melihat perbedaan rerata diameter pada masing-masing kelompok sampel. Ditemukan bahwa terdapat perbedaan rerata diameter pulpa putih yang signifikan antar kelompok. Secara statistik, ditemukan perbedaan diameter pulpa putih limpa yang signifikan pada kelompok K vs P2, K vs P3, P1 vs P3, dan P2 vs P3.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis terbukti dapat meningkatkan diameter pulpa putih limpa tikus wistar jantan. Hal ini menandakan bahwa teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis memiliki efek imunomodulator yang dapat menstimulasi aktivitas sistem imunitas. Secara umum, seluruh kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) memiliki rerata diameter pulpa putih yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol (K), dimana rerata

diameter pulpa putih meningkat seiring dengan durasi intervensi. Hasil penelitian ini didukung penelitian oleh Trinaya dkk<sup>8</sup> dimana ditemukan terjadi peningkatan jumlah nodul limfoid dan diameter sentrum germinativum limpa mencit yang diinfeksi *M.Tb* setelah diberikan teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis dibandingkan kelompok mencit terinfeksi *M.Tb* yang hanya diberikan aquades. Pada penelitian tersebut, diameter sentrum germinativum pada kelompok perlakuan dengan durasi intervensi terlama cenderung lebih besar dibandingkan dengan kelompok lain dibawahnya. Hal ini menandakan bahwa durasi intervensi mempengaruhi peningkatan kerja sistem imunitas. Teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis memiliki efek imunomodulator dengan meningkatkan fagositosis makrofag dan menstimulasi aktivasi sel T dalam meningkatkan sekresi IL-1 dan IL-2 pada mencit yang terinfeksi *M.Tb*. Teh kombinasi ini juga dapat meningkatkan proliferasi sel T dan sel B dalam menghasilkan antibodi dan sel plasma sebagai respon lanjutan terhadap infeksi *M.Tb*<sup>8</sup>. Penelitian ini juga didukung penelitian oleh Rousdy dkk<sup>9</sup> dimana pemberian asam humat dari tanah gambut dapat meningkatkan kerja sistem imunitas yang ditandai dengan peningkatan diameter pulpa putih limpa tikus. Asam humat merupakan salah satu substansi humat yang terkandung di dalam tanah gambut dan memiliki efek imunostimulan. Pengujian asam humat secara in vitro dapat menstimulasi produksi IL-2 yang selanjutnya akan meningkatkan proliferasi limfosit<sup>9</sup>. Selain itu, penelitian oleh Bariyah<sup>10</sup> juga menyatakan bahwa pemberian ekstrak daun zaitun dapat meningkatkan respon imunitas melalui peningkatan diameter pulpa putih limpa mencit. Daun zaitun mengandung beberapa bahan aktif seperti oleorupin, tirosol, hidroksitirosol, alfa-tokoferol, beta-karoten, squalene, dan flavonoid yang memiliki efek imunomodulator. Bahan-bahan aktif tersebut dapat meningkatkan proliferasi limfosit dan menstimulasi produksi IL-2<sup>10</sup>.

Pulpa putih terdiri atas *periarteriolar lymphoid sheats* (PALS, area sel T), nodul limfoid (area sel B), dan zona marginal (area sel B). PALS merupakan komponen yang mengelilingi arteriol sentral. PALS dibagi menjadi dua lapisan yaitu dalam dan luar. PALS lapisan dalam tersusun atas sel T CD4<sup>+</sup>, sel T CD8<sup>+</sup>, sel dendritik, dan sel B yang bermigrasi. PALS lapisan luar tersusun atas sel T dan sel B berukuran kecil dan sedang, makrofag, dan sel plasma setelah stimulasi antigenik. Nodul limfoid merupakan komponen lanjutan dari PALS dan biasanya ditemukan pada titik percabangan arteriol sentral. Nodul limfoid sebagian besar tersusun atas sel B, sedikit sel dendritik dan sel T CD4<sup>+</sup>, tetapi biasanya tidak mengandung sel T CD8<sup>+</sup>. Nodul limfoid dapat mengandung sentrum germinativum yang

terbentuk saat terjadi stimulasi antigenik yang mengandung lebih sedikit sel dan mengandung makrofag serta sel B apoptosis. Zona marginal merupakan komponen yang terletak diantara pulpa merah dengan PALS dan nodul limfoid yang berperan dalam pemrosesan antigen. Pulpa putih mengandung sekitar seperempat dari total limfosit yang ada di dalam tubuh<sup>7</sup>. Perubahan seluler dapat diamati pada area pulpa putih setelah paparan suatu agen imunomodulator oleh karena terjadinya proliferasi sel T dan sel B. Proliferasi sel T akan menyebabkan meningkatnya ukuran PALS dan proliferasi sel B akan menyebabkan meningkatnya ukuran nodul limfoid<sup>11</sup>.

*Euphorbia milii* terbukti memiliki efek imunomodulator dan menyebabkan peningkatan diameter pulpa putih limpa tikus. *Euphorbia milii* mengandung beberapa senyawa aktif yang memiliki efek imunomodulator yaitu flavonoid, saponin, triterpenoid, fenolik, dan alkaloid. Kandungan senyawa glikosida diterpen aktif pada *Euphorbia milii* bekerja sebagai imunomodulator dengan cara menstimulasi kerja lisosom makrofag dan meningkatkan proliferasi sel T dan sel B melalui peningkatan kadar IL-12<sup>12</sup>. Pada penelitian oleh Coronel dkk<sup>13</sup> ditemukan bahwa ekstrak *Euphorbiaceae* mampu memodulasi salah satu parameter imun dalam sel mononuklear darah perifer seperti proliferasi atau apoptosis. Proliferasi terjadi pada sel CD3<sup>+</sup> dan sel CD3<sup>-</sup><sup>13</sup>. *Euphorbia milii* juga mengandung dua triterpenoid yaitu lup-20(29)-ene-33,28-diol dan (3 $\beta$ ,23E)-Cycloarta-23-ene-3,25-diol. Kedua triterpenoid ini memiliki aktivitas farmakologis berupa imunomodulator yang mengaktifasi *Phytohemagglutinin* (PHA) yang selanjutnya menstimulasi proliferasi limfosit darah perifer<sup>12</sup>. Selain itu, pada penelitian oleh Linawati dkk<sup>14</sup> ditemukan bahwa ekstrak bunga *Euphorbia milii* dapat meningkatkan aktivitas Th17 dalam mensekresikan IL-17 dalam menghadapi infeksi *M.Tb*. Diferensiasi sel T menjadi Th17 dipengaruhi oleh beberapa faktor dan kemokin yaitu IL-6, IL-23, IL-21, TGF- $\beta$ , ROR $\gamma$ t, ROR $\alpha$ , dan STAT3. IL-17 memiliki efek proteksi melawan infeksi *M.Tb* tanpa menginduksi kerusakan pada jaringan paru<sup>14</sup>. Penelitian lain oleh Linawati dkk<sup>15</sup> juga menyatakan bahwa ekstrak *Euphorbia milii* pada dosis optimal dapat meningkatkan ekspresi reseptor NKp46 pada sel NK tikus yang terinfeksi *M.Tb*. Sel NK bekerja dengan mensekresikan IL-22 yang selanjutnya mengaktifasi makrofag dan ekspresi NKp46 yang selanjutnya menyebabkan lisisnya makrofag yang terinfeksi *M.Tb*. Kandungan flavonoid pada *Euphorbia milii* menyebabkan peningkatan ekspresi NKp46 yang merupakan penginduksi sel NK untuk memproduksi IFN- $\gamma$ <sup>15</sup>.

Propolis juga terbukti memiliki efek imunomodulator dan menyebabkan peningkatan diameter pulpa putih limpa tikus. Propolis mengandung beberapa senyawa aktif yang

memiliki efek imunomodulator yaitu terpen, benzoat, asam phenolat, cinnamat, caffeat, flavonoid, dan *caffeic acid phenetyl ester* (CAPE). Propolis juga memiliki efek antimikrobal, antiviral, antifungal, antitumor, antioksidan, antitrombotik, dan antiinflamasi. Pada penelitian oleh linawati dkk<sup>16</sup> ditemukan propolis dapat meningkatkan aktivitas makrofag yang selanjutnya akan meningkatkan sekresi IL-12 pada pasien yang terinfeksi *M.Tb*. IL-12 merupakan sitokin proinflamasi yang dapat menstimulasi sel Th1 untuk memproduksi IFN- $\gamma$  dan sel NK yang selanjutnya akan menstimulasi aktivitas fagositosis makrofag<sup>16</sup>. Pada ulasan yang dibuat oleh Al-Hariri<sup>17</sup> menyatakan bahwa propolis menunjukkan efek imunomodulator pada makrofag secara in vitro dan meningkatkan rasio sel T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> secara in vivo pada tikus. Kandungan flavonoid pada propolis secara signifikan menyebabkan peningkatan fungsi fagositosis makrofag, pelepasan IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , dan menginduksi peningkatan konsentrasi berbagai sel imunitas dan sitokin imunomodulator yang penting dalam menjaga homeostasis. Propolis juga meningkatkan produksi IL-1 oleh makrofag yang selanjutnya terkait dengan peningkatan proliferasi sel B dan sel T<sup>17</sup>.

#### SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis terbukti dapat meningkatkan diameter pulpa putih limpa tikus wistar jantan dibandingkan dengan pemberian aquades. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan propolis memiliki efek imunomodulator yang ditandai dengan peningkatan diameter pulpa putih limpa.

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian teh kombinasi terhadap peningkatan sistem imunitas berdasarkan perbedaan dosis pemberian serta untuk mengetahui produk-produk lain yang mengandung senyawa aktif dengan efek imunomodulator.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. *Waspada Peningkatan Penyakit Menular*.; 2019.
2. Munasir Z. Respons Imun Terhadap Infeksi Bakteri. *Sari Pediatr*. Published online 2016. doi:10.14238/sp2.4.2001.193-7
3. Sukmayadi AE, Sumiwi SA, Barliana MI, Aryanti AD. The Immunomodulatory Activity of Ethanol Extract of Tempuyung Leaves (*Sonchus arvensis* Linn.). *Indones J Pharm Sci Technol*. 2014;1(2):65-72. doi:10.15416/ijpst.v1i2.7515
4. Pirmansyah D, Istiqomah N, Anwar MC. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Bunga Kaktus Pakis Giwang (*Euphorbia milii*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. *J Kesehat Pena Med*. 2017;7(1):55-64.
5. Kaihena M. Propolis sebagai imunostimulator terhadap infeksi *Micobacterium tuberculosis*. *Pros FMIPA Univ Pattimura*. Published online 2013:69-80. doi:978-602-97522-0-5
6. Meschel AL. *Histologi Dasar JUNQUEIRA Teks & Atlas*.; 2012. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
7. Cesta MF. Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):455-465. doi:10.1080/01926230600867743
8. Trinaya AAABA, Linawati NM, Wahyuniari IAI, et al. Pengaruh Teh Kombinasi Bunga *Euphorbia Mili* dan Propolis terhadap Jumlah Nodus Limfatikus dan Diameter Sentrum Germinativum pada Limpa Mencit yang Diinfeksi *Mycobacterium Tuberculosis*. *E-JURNAL Med*. 2019;8(6):1-8.
9. Rousdy DW, Rahmawati, Kurniatuhadi R, Kurniadi E. MIKROANATOMI LIMPATIKUS PUTIH ( *Rattus novergicus* L. ) SETELAH PEMBERIAN ASAM HUMAT DARI TANAH GAMBUT KALIMANTAN. *J Penelit dan Pengemb Borneo Akcaya*. 2016;4(1):57-62.
10. Bariyah L. Efek Pemberian Ekstrak Daun Zaitun (*Olea Europea* L.) Sebagai Terapi Asma Terhadap Limfa Mencit Balb/C. FK UIN JAKARTA. 2016;49:1-39.
11. Elmore SA. Enhanced Histopathology of the Spleen. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):648-655. doi:10.1080/01926230600865523
12. Ramadanti R, Soleha TU, Maulana M. Pengaruh *Euphorbia milii* terhadap Respon Imunitas pada Infeksi Tuberkulosis. *Majority*. 2019;8(1):226-231.
13. Llanes-Coronel DS, Gámez-Díaz LY, Suarez-Quintero LP, et al. New promising *Euphorbiaceae* extracts with activity in human lymphocytes from primary cell cultures. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33(2):279-290. doi:10.3109/08923973.2010.502173
14. Linawati NM, Sukrama DM, Mertaniasih M. The Influence of *Euphorbia Mili* Flower Extract in the Activity of Th17 through IL-17 Secretion in *Mycobacterium tuberculosis* Infected Mice. *Int J Sci Res*. 2016;5(1):626-627. doi:10.21275/v5i1.nov152758
15. Linawati NM, Ayu I, Widhiartini A, et al. The Optimal Dose of *Euphorbia milii* Extracts in NKp46 Expression againts Mice Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J US-China Med Sci*. 2014;11(2):68-73.

16. Linawati NM, Bagiada M. Pengaruh Propolis terhadap Sekresi Interleukin-12 pada Supernatan Kultur Makrofag dari Penderita Tuberkulosis Paru yang Diinfeksi Mycobacterium Tuberculosis. *SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar*. Published online 2008:1-10.
17. Al-Hariri M. Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. *J Fam Community Med*. Published online 2019. doi:10.4103/jfcm.JFCM\_46\_18