

EFEK PEMBERIAN TEH KOMBINASI *EUPHORBIA MILII* DAN PROPOLIS TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR TIKUS WISTAR JANTAN

I Gede Agus Rastika¹, Ni Made Linawati²,

I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti², I Wayan Sugiritama²

1. Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
2. Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Email: a_rastika@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Indonesia mempunyai sumber daya melimpah yang dapat digunakan sebagai pengobatan tradisional. Dua diantaranya yaitu tanaman *Euphorbia milii* dan propolis. *Euphorbia milii* dan propolis mempunyai beragam manfaat seperti antioksidan, antibakteri, dan imunomodulator. Efek toksik dari teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis terhadap hepar belum dilaksanakan penelitian sebelumnya. Tujuan dari dilaksanakannya penelitian ini yaitu untuk mengetahui efek pemberian teh kombinasi dari bunga *Euphorbia milii* dan propolis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar jantan. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental murni dengan rancangan penelitian berupa *randomized post-test only control group design*. Dua puluh empat tikus wistar jantan berusia 8 sampai 12 minggu dengan berat badan $\pm 0,2$ kg dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu; kelompok kontrol (pakan standar + aquabidest), P1 (teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis 40mg/100grbb selama 2 minggu), P2 (teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis 40mg/100grbb selama 4 minggu), dan P3 (teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis 40mg/100grbb selama 6 minggu). **Hasil:** Berdasarkan analisis data dari rerata skoring degenerasi dan nekrosis sel hepatosit, tidak ditemukan perbedaan rerata yang signifikan diantara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 ($p > 0,05$). **Simpulan:** Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa pemberian teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40mg/100grbb tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna terhadap hepar tikus wistar jantan.

Kata kunci : Teh kombinasi., *Euphorbia milii* dan propolis., Histopatologi hepar

ABSTRACT

Introduction: Indonesia has a lot of abundant resources that can be used as traditional medicine. Two of them are *Euphorbia milii* and propolis. *Euphorbia milii* and propolis have various benefits such as antioxidants, antibacterials, and immunomodulators. The toxic effect from the combination tea of *Euphorbia milii* and propolis on the liver has never been studied before. The aim of this research was to determine the effect of *Euphorbia milii* flowers and propolis combination tea on liver histopathology in male wistar rats. **Methods:** The research is an true experimental analytic study in the form of the randomized post-test only control group design. Twenty-four male Wistar rats aged 8 until 12 weeks with a body weight of $\pm 0,2$ kg were divided into 4 groups, namely; the control group (standard feed + aquabidest), P1 (combination tea of *Euphorbia milii* flower and propolis 40mg / 100grBW for 2 weeks), P2 (combination tea of *Euphorbia milii* flower and propolis 40mg / 100grBW for 4 weeks), and P3 (combination tea of *Euphorbia milii* flower and propolis 40mg / 100grBW for 6 weeks). **Results:** Based on the data analysis of the mean degeneration and necrosis of hepatocyte cells, there was no significant means difference between the control group and the P1, P2, and P3 treatment groups (p value > 0.05). **Conclusion:** giving a combination tea of *Euphorbia milii* and propolis with a dose of 40mg/100grBW did not cause significant damage to the liver of male wistar rats.

Keywords : Combination tea., *Euphorbia milii* and propolis., Liver histopathology

PENDAHULUAN

Obat herbal atau obat tradisional adalah racikan obat yang berasal dari alam baik dari hewan, tumbuhan, beragam mineral, termasuk campuran dari bahan tersebut dimana telah dimanfaatkan sebagai obat secara tradisional.¹ Beberapa bahan yang dapat digunakan sebagai obat tradisional diantaranya tumbuhan *Euphorbia milii* dan propolis. *Euphorbia milii* dan propolis memiliki populasi yang banyak dan keberadaannya banyak ditemukan di Indonesia terutama di Bali.

Tanaman *Euphorbia milii* merupakan bunga yang berasal dari spesies *euphorbiaceae*. Tanaman ini termasuk ke dalam tanaman sekulen yang mempunyai kerabat dekat dengan berbagai jenis adenium dan kaktus. *Euphorbia milii* memiliki tinggi mencapai 40-180 cm, dan salah satu tanaman semak yang keberadaannya banyak ditemukan dataran rendah dengan ketinggian mencapai 2.300 m. Tanaman *Euphorbia milii* memiliki kandungan flavonoid (fenol dan fenolik glikosida), saponin (terpenoid dan steroid), dan tanin (karbohidrat).² Penelitian yang telah dilaksanakan sebelumnya menyatakan bahwa tanaman ini memiliki efek antibakteri, inhibitor terhadap *aspergillus*, mollusidal, serta non-teratogenik.

Propolis merupakan suatu campuran resin yang dikumpulkan oleh lebah dari cairan tanaman, dari kuncup pohon, dan flora lainnya yang kemudian dicampur dengan lilin dan enzim lebah tersebut, yang digunakan untuk mensterilkan dan menambal sarangnya.³ Propolis memiliki kandungan bahan kompleks yang mengandung berbagai kandungan yang bermanfaat diantaranya cinnamat, caffeat, benzoat, asam phenolat, terpen dan flavonoid.⁴ Pada beberapa penelitian, propolis diketahui memiliki aktivitas antimikrobia, antifungal, antivirus, antioksidan, antitumor, antiinflamasi, anti trombotik dan kemampuan regeneratif.

Setelah melewati beragam penelitian, suatu obat tradisional atau obat herbal baru diketahui apakah memiliki suatu efek samping atau tidak. Efek samping umum yang biasa terjadi seperti hepatotoksik maupun nefrotoksik. Hal ini diakibatkan oleh karena penggunaan obat herbal tersebut tanpa dosis dan interval waktu yang sesuai sehingga dapat mengakibatkan kerusakan pada organ.

Hepar merupakan organ tubuh yang memiliki peranan yang sangat penting sebagai penetral racun.⁵ Hepar memiliki tanggung jawab dalam biotransformasi dari zat berbahaya sehingga menjadi zat yang aman. Obat yang masuk ke tubuh pertama kali akan melewati *first pass effect* di hepar. Dari proses inilah yang dapat menyebabkan sel hepar mengalami kerusakan struktur maupun fungsi hepar.⁶ Proses metabolisme, distribusi, absorpsi dan ekskresi merupakan mekanisme yang akan dialami oleh senyawa herbal yang masuk ke tubuh. Kerusakan pada hepar sering terjadi karena adanya senyawa itu sendiri maupun penimbunan metabolit. Kerusakan yang dapat dilihat diantaranya degenerasi dan nekrosis sel hepatosit. Dalam melihat efek samping hepatotoksik dari pemberian teh

kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis sebagai suatu modalitas obat herbal maka diperlukan penelitian dengan menggunakan hewan coba. Sehingga dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis terhadap gambaran histopatologi tikus wistar jantan.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini memakai jenis penelitian analitik eksperimental murni, dengan menggunakan rancangan penelitian berupa *randomized post-test only control group design* dan telah mendapatkan surat kelaikan etik dengan nomor 243/UN14.2.2.VII.14/LP/2020 dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Sampel yang digunakan dalam penelitian yaitu 24 ekor tikus wistar jantan yang dihitung menggunakan rumus federer. Tikus yang digunakan memenuhi kriteria dengan umur 8 sampai 12 minggu dan memiliki berat tubuh sekitar 0,2 kilogram. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu bunga *Euphorbia milii*, propolis, kantong teh, kapas, larutan *Buffer Neutral Formalin* 10%, paraffin, *aquabidest*, pewarna *hematoksilin eosin*, alkohol, kandang tikus, blender, serbuk gergaji, peralatan makan dan minum tikus, peralatan bedah, ember, tempat jaringan, mikrotom, mikroskop cahaya, gelas penutup, gelas objek, *waterbath* dan *tissue processor*.

Penyiapan Teh Kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis

Bunga *Euphorbia milii* diperoleh dari perkebunan bunga di Ketewel, Kabupaten Gianyar. Bunga ditimbang seberat 500 gram kemudian dilakukan pengeringan, lalu bunga di blender sampai halus, dan dilakukan pengeringan tahap kedua menggunakan oven selama sekitar 30 menit dengan suhu 100°C. Propolis dibuat dari sarang lebah madu yang didapatkan dari peternakan di daerah Plaga, Kabupaten Badung. Pertama-tama sarang lebah madu yang telah kosong ditimbang seberat 600 gram kemudian sarang lebah madu tadi dilakukan pembersihan sampai bersih, lalu dipotong menjadi beberapa bagian kecil. Kemudian dilakukan penghalusan menggunakan blender sampai terbentuk bubuk kasar. Selanjutnya bubuk tersebut dilakukan proses pengeringan dengan menggunakan oven selama sekitar 30 menit dengan suhu 100°C. Teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis yang digunakan dalam penelitian ini, disajikan dari campuran kedua bahan tadi yaitu 200 gram dari bubuk halus bunga *Euphorbia milii* dan 300 gram dari bubuk kasar sarang lebah. Campuran kedua bahan ini kemudian dikemas menggunakan kantong teh. Proporsi dalam setiap kantong teh kombinasi ini berisikan masing-masing 2 gram campuran bubuk. Penyeduhan teh dilakukan menggunakan 100 ml air mendidih, yang akan diberikan pada masing-masing kelompok perlakuan setelah dingin dengan menggunakan sonde.

Perlakuan Hewan Coba

Kelompok kontrol (K) diberikan aquabidest dan pakan tikus biasa selama 4 minggu dan pada hari ke 29 dilakukan terminasi. Kelompok perlakuan 1 diberikan Teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis dosis 40mg/100grbb selama 2 minggu dan pada hari ke 15 dilakukan terminasi. Kelompok perlakuan 2 diberikan Teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis dosis 40mg/100grbb selama 4 minggu dan pada hari ke 29 dilakukan terminasi. Kelompok perlakuan 3 diberikan Teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis dosis 40mg/100grbb selama 6 minggu dan pada hari ke 43 akan dilakukan terminasi.

Pembuatan Preparat Jaringan

Hepar yang telah ditambahkan larutan fiksatif kemudian ditiriskan dan dipotong dengan tebal 0,3 – 0,5 mm dengan memakai scalpel. jaringan yang telah dipotong kemudian ditata serta didehidrasi dengan dimasukan ke dalam mesin *processor* otomatis. Kemudian jaringan divakum dalam waktu 30 menit disertai dengan pemberian paraffin cair, pencetakan dari jaringan menggunakan blok paraffin yang diisi jaringan. Kemudian dilakukan pemotongan jaringan dengan ketebalan 3 - 4 μ m menggunakan mikrotom. Jaringan yang telah dipotong akan dimasukkan pada *waterbath* dengan suhu 46⁰ C, kemudian ewith dioleskan pada kaca objek dan jaringan dilekatkan pada kaca objek dibagian atasnya. Jaringan diinkubasi dengan suhu 60⁰C. Setelah diinkubasi, preparat kemudian dicelupkan pada larutan xylol, dilanjutkan dengan ethanol absolute dan ethanol 90%, dibilas dengan air keran, kemudian ditambahkan pewarnaan larutan hematoksilin, kemudian larutan pembiru, dan larutan eosin. Objek glass dipakai dalam menutup preparat yang telah diwarnai tadi, dan diberikan entelan sebagai perekatnya.

Pemeriksaan Gambaran Histopatologi Hepar

Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan pembesaran 100X, serta menggunakan 5 lapangan pandang, dan akan dilakukan penghitungan rerata dari setiap lapang pandang. Aplikasi yang digunakan dalam pengambilan gambar histologis hepar tikus yaitu aplikasi obtilab. Variabel kerusakan hepar baik nekrosis dan degenerasi akan diamati derajat keparahannya dengan memberikan skor. Penentuan skoring ini dalam pelaksanaannya dilakukan dengan mengamati lima lapang pandang dalam satu preparat. Diberikan skor 0 apabila tidak terdapat perubahan berupa degenerasi sel maupun nekrosis dalam satu lapang pandang. Diberikan skor 1 apabila terdapat degenerasi sel atau nekrosis dalam satu lapang pandang yang bersifat fokal/ringan. Diberikan skor 2 apabila terdapat degenerasi sel atau nekrosis dalam satu lapang pandang yang bersifat multifokal/sedang. Diberikan skor 3 apabila terdapat

degenerasi sel atau nekrosis dalam satu lapang pandang yang bersifat difusa/parah.⁷

Analisis Data

Data hasil skoring kerusakan sel hepar berupa degenerasi sel dan nekrosis di tabulasi, diuji normalitas dengan pengujian *Shapiro-Wilk test* dan *Levene test* digunakan dalam menguji varian data, apabila data variannya homogen dan persebaran data bersifat normal maka dilanjutkan dengan uji parametrik *one way ANOVA*.

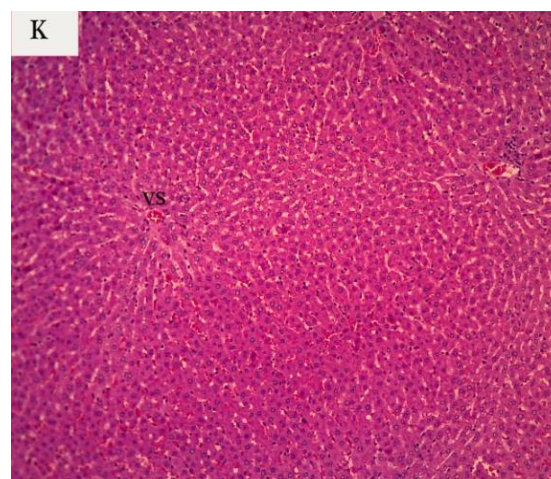
HASIL

Dalam penelitian ini, didapatkan hasil rerata skoring kerusakan hepar tikus wistar jantan berupa degenerasi dan nekrosis sel hepatosit pada kelompok perlakuan P1, P2 dan P3 dan kelompok kontrol (K), dapat dijumpai pada **tabel 1**. Tabel 1 menmenampilkan data rerata degenerasi dan nekrosis sel hepatosit dengan rerata paling rendah ditemukan pada kelompok perlakuan P1 dengan nilai 0,167.

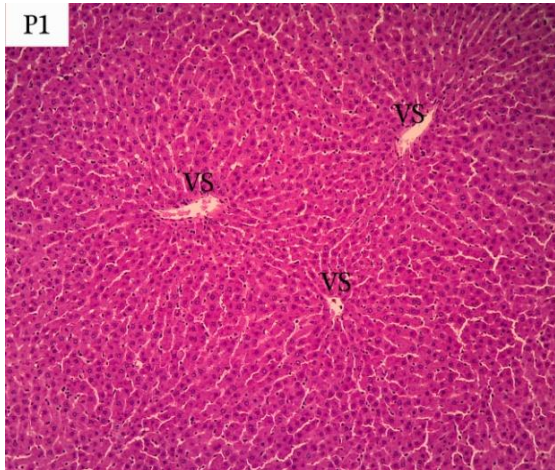
Tabel 1. Rerata skoring degenerasi dan nekrosis sel hepatosit tikus wistar

Kelompok	Perubahan	Rata-rata \pm SD	Sampel (N)
Kontrol (K)	Degenerasi	0,267 \pm 0,2066	6
	Nekrosis	0,200 \pm 0,1789	
Perlakuan 1 (P1)	Degenerasi	0,167 \pm 0,1506	6
	Nekrosis	0,167 \pm 0,1506	
Perlakuan 2 (P2)	Degenerasi	0,233 \pm 0,2338	6
	Nekrosis	0,233 \pm 0,2338	
Perlakuan 3 (P3)	Degenerasi	0,267 \pm 0,1633	6
	Nekrosis	0,267 \pm 0,1633	

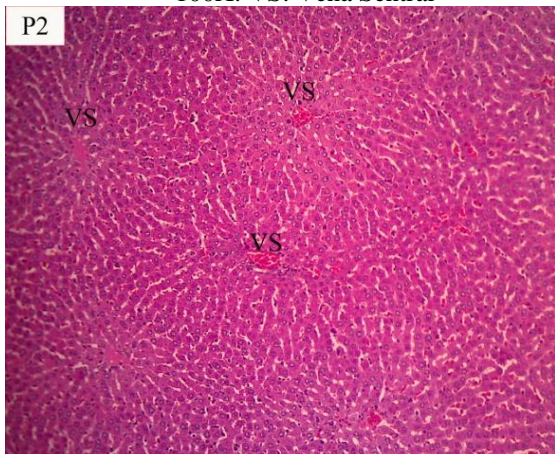
Secara keseluruhan dapat diamati bahwa sel hepatosit dalam keadaan normal, dapat dilihat pada **gambar 1**. Meskipun beberapa sampel menunjukkan adanya kerusakan ringan.



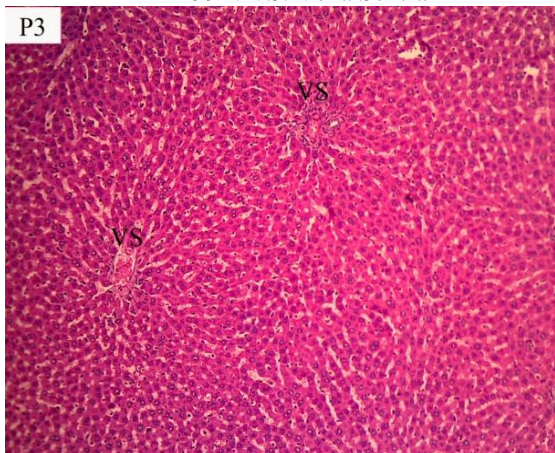
Gambar 1A. Gambar histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok kontrol dengan pembesaran 100X. VS: Vena Sentral



Gambar 1B. Gambar histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok Perlakuan 1 dengan pembesaran 100X. VS: Vena Sentral



Gambar 1C. Gambar histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok Perlakuan 2 dengan pembesaran 100X. VS: Vena Sentral



Gambar 1D. Gambar histopatologi hepar tikus wistar pada kelompok Perlakuan 3 dengan pembesaran 100X. VS: Vena Sentral

Gambar 1: menunjukkan bahwa jaringan hepar tikus masih dalam keadaan normal dan ditemukan adanya kongesti.

Data rerata skoring degenerasi dan nekrosis sel hepatosit kemudian dilakukan uji persebaran data dan uji varian data yang menunjukkan hasil bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan varian data bersifat homogen ($p > 0,05$). Sehingga dapat dilakukan pengujian selanjutnya yaitu uji komparabilitas menggunakan uji *one way ANOVA*, yang memperlihatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kontrol dan perlakuan dengan nilai $p > 0,05$, sesuai dengan **tabel 2**.

Tabel 2. Uji komparabilitas rerata skoring degenerasi dan nekrosis sel hepatosit tikus wistar

Perubahan	Nilai p	Interpretasi
Degenerasi	0,780	Tidak signifikan
Nekrosis	0,806	Tidak signifikan

Catatan: $p < 0,05$ = signifikan; $p > 0,05$ = tidak signifikan

PEMBAHASAN

Hepar merupakan organ yang berperan penting sebagai penetral racun. Oleh karena itu hepar sangat rentan mengalami kerusakan akibat terpapar zat-zat toksik tersebut. Konsumsi suatu zat dalam jumlah yang berlebihan serta dalam batas waktu yang cukup lama bisa membentuk radikal bebas pada jaringan hepar. Radikal bebas maupun metabolit toksik yang masuk hepar akan mengganggu integritas dari membran sel yang nantinya mengakibatkan kerusakan terhadap hepar.⁸ Kerusakan terhadap hepar ini tergantung dari intensitas dari paparan zat, rentannya populasi yang terkena serta durasi yang diterima baik akut maupun kronis.

Dalam penelitian ini, parameter penilaian dari kerusakan hepar tersebut yang pertama yaitu degenerasi sel hepatosit. Degenerasi merupakan perubahan yang tidak normal dari sel maupun jaringan.⁹ Degenerasi sel disebabkan oleh karena berkurangnya kemampuan dari sistem pompa ion natrium didalam sel yang mengakibatkan terjadinya pembengkakan sel dengan beberapa jenis manifestasi seperti degenerasi hidropik, degenerasi parenkim serta degenerasi melemak.^{10,11} Dalam penelitian ini, berdasarkan hasil uji komparabilitas untuk lesi degenerasi tidak ditemukan perbedaan yang signifikan terhadap rerata skoring degenerasi sel hepatosit antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan baik kelompok P1, P2 maupun P3. Secara umum, struktur jaringan hepar

tikus wistar yang diberikan teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis dalam keadaan normal.

Pada kelompok kontrol dan perlakuan ditemukan terdapat beberapa sampel yang mengalami degenerasi ringan. Hal ini kemungkinan terjadi karena kurangnya pakan yang diberikan, umur jaringan yang tua, adanya intoksikasi serta kurangnya suplai oksigen di dalam jaringan. Hasil ini serupa dengan hasil dari penelitian Adikara dkk.¹ dimana hasil penelitian mengenai studi histopatologi untuk melihat hepar tikus putih dengan pemberian ekstrak etanol dari daun kedondong secara oral menunjukkan bahwa histopatologi hepar tampak normal hanya beberapa sampel yang mengalami degenerasi ringan. Penelitian dari Pramesti dkk.¹² terkait pengaruh pada pemberian ekstrak yang terbuat dari daun ekor naga terhadap perubahan pada hati mencit, menunjukkan hasil bahwa kerusakan hepar berupa degenerasi sel tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol.

Perubahan lainnya yang dilihat sebagai penanda kerusakan hepar tikus wistar yaitu nekrosis sel hepatosit. Nekrosis merupakan proses abnormal kelanjutan dari proses degenerasi sel.⁹ Nekrosis dapat diamati dengan ciri membran plasma yang hilang atau terjadi pembengkakan sel, inti berubah menjadi keriput, kromatin menghilang serta inti sel menjadi bersegmen (karioreksis), inti sel memadat (piknotik) dan inti yang menghilang (kariolisis).¹¹

Berdasarkan hasil analisis komparabilitas dari penelitian ini didapatkan antara kelompok yang diberikan kontrol dan kelompok yang diberikan perlakuan P1, P2, dan P3 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan terhadap rerata skoring nekrosis sel hepatosit tikus wistar. Begitu pula antar kelompok P1 dibandingkan dengan P2 dan P3 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan diantara ketiganya. Hasil ini sama dengan penelitian dari Pramesti dkk.¹² dan Adikara dkk.¹ yang menunjukkan bahwa perbedaan yang signifikan tidak ditemukan dari hasil pengamatan nekrosis sel hepatosit antara kelompok perlakuan dan kontrol, serta pada penelitian tersebut juga ditemukan keadaan umum hepar yang normal dan beberapa sampel mengalami nekrosis ringan dimana seharusnya tidak terjadi pada kelompok perlakuan.

Secara umum keadaan jaringan hepar tikus masih dalam batas normal meskipun ada beberapa sampel yang mengalami nekrosis ringan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh terjadinya kematian sel yang bersifat fisiologis atau apoptosis dan kemungkinan kesalahan perendaman hepar setelah proses pembedahan.^{13,14} Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahmadani,¹⁴ dimana penelitiannya terkait dengan pengaruh dari lamanya fiksasi BNF 10% terhadap gambaran mikroskopis jaringan menunjukkan hasil bahwa fiksasi BNF 10% dalam waktu yang lama akan menghasilkan gambaran mikroskopis yang kurang baik karena terjadinya *over* fiksasi. Selain itu terjadinya nekrosis ringan pada beberapa sampel kelompok kemungkinan dapat disebabkan oleh sebelum perlakuan

tikus telah menderita suatu infeksi atau infestasi dari parasit.¹⁵ Proses pembuatan teh dan penyimpanannya juga mempengaruhi yaitu dari proses pengeringan dan waktu pengeringan bunga *Euphorbia milii*, karena dapat mempengaruhi kandungan antioksidan dari bunga tersebut.

Selain itu pada penelitian ini ditemukan pula lesi kongesti dimana lesi ini ditandai oleh terdapat timbunan darah pada vena karena aliran darah yang mulai melambat. Lesi ini memiliki peran ganda yaitu dapat sebagai gambaran dari gangguan sirkulasi dan sebagai indikator terhadap perbaikan dari jaringan.¹⁶ Sehingga kemungkinan berdasarkan kandungan antioksidan berupa flavonoid dari bunga *Euphorbia milii* dan propolis menyebabkan mulainya proses perbaikan jaringan. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Merdana dkk.¹⁷ dimana dalam penelitiannya tersebut memperlihatkan hasil bahwa kandungan flavonoid ekstrak sarang semut dapat memperbaiki kerusakan jaringan hepar tikus yang diinduksi paracetamol dosis toksik. Hasil penelitian dari Utami dkk.¹⁸ juga menunjukkan hal serupa dimana kandungan flavonoid dari propolis dapat memperbaiki kerusakan jaringan hepar tikus wistar yang disebabkan oleh pemberian paracetamol. Penelitian dari Paramita dkk.¹⁹ menunjukkan bahwa flavonoid yang terkandung dari ubi jalar ungu dapat berperan sebagai antioksidan yaitu dengan menurunkan terjadinya degenerasi lemak hepar tikus yang mengalami penyakit hati berlemak nonalkohol.

Mekanisme dari efek hepatoprotektif dari *Euphorbia milii* dan propolis terkait dengan keberadaan dari kandungan antioksidan seperti flavonoid. Antioksidan adalah salah satu senyawa yang memiliki peran penting dalam proteksi terhadap radikal bebas.²⁰ Berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa flavonoid yang terkandung dalam bunga *Euphorbia milii* dan propolis dapat menjadi antioksidan yang akan menangkalkan keberadaan radikal bebas berdasarkan DPPH *free radical assay*.²¹ Flavonoid pada *Euphorbia milii* dan propolis merupakan antioksidan yang larut dalam air yang akan mencegah kerusakan oksidatif sel, menguatkan dan mencegah kerusakan pembuluh darah serta menunjukkan efek antiseptik, antikanker, serta antiinflamasi.²²

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan dari hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40mg/ 100grbb selama 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna terhadap hepar tikus wistar jantan. Tidak ditemukan perbedaan signifikan skoring kerusakan hepar berupa degenerasi dan nekrosis sel hepatosit antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Perlu penelitian lanjutan dengan membedakan dosis konsumsi teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis untuk mengetahui pengaruh dosis pemberian terhadap kerusakan hepar. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk melihat pengaruh waktu

perlakuan yang lebih lama dari 6 minggu serta efek hepatoprotektif dari teh kombinasi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adikara, I.P.A., Sudira, I.W., Winaya, I.B.O. Studi Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi Ekstrak Etanol Daun Kedondong (*Spondias dulcis G.Forst*) Secara Oral. *Buletin Veteriner Udayana*, 2013;5(2): 107-113
2. Nasrollahzadeh, M., Maham, M., Sajjadi, M., Barzinjy, A.A., Sajadic, S.M. Biosynthesis of the palladium/ sodium borosilicate nanocomposite using *Euphorbia milii* extract and evaluation of its catalytic activity in the reduction of chromium (VI), nitro compounds and organic dyes. *Materials Research Bulletin*, 2018; 102: 24-35
3. Sforcin, J.M., Bankova, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?. *Journal of ethnopharmacology*, 2011;133:253-260
4. Huang, S., Wang, K., Zhang, C.P., Hu, F.L., Li, G.Q. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 2014; 19(12): 19610–19632
5. Nugraha, A.P., Tana, S., Isdadiyanto, S. Histopatologi Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan setelah Pemberian Teh Kombucha Konsentrasi 100% dengan Waktu Fermentasi yang Berbeda. *Buletin Anatomi dan Fisiologi*, 2014;3(1):71-78
6. Aisyah, S., Florenstina, B.R.G.D., Budiman, H., Salim, M.N., Aliza, D., Armansyah, T., Balqis, U. Efek pemberian Minyak Jelantah terhadap Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Media Veterinaria*, 2015; 9(1):23-29
7. Sativani, I. Pengaruh Pemberian Deksametason Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Kerusakan Sel Hepar Tikus Wistar. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran. Universitas Diponegoro. 2010
8. Ikawati, Z. *Cerdas Mengenali Obat*. Yogyakarta. Kanisius; 2010
9. Berata, I.K., Winaya, I.B.O., Adnyana, I.B.W., Adi, A.A.A.M. *Patologi Veteriner Umum*. Denpasar: Swasta Nulus ; 2011
10. Krisnansari, D., Hidayat, Viva, R.B.A., Diah S.K. Efek Propolis Terhadap Fungsi dan Perlemakan Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia. Tugas Akhir, Jurusan Kedokteran FKIK. Universitas Jenderal Soedirman. Purwerker. 2014
11. Abbas, A.K., Kumar, V., Aster, J.C. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi 9. Singapura: Elsevier Saunders; 2015
12. Pramesti, N.K.T., Astiti, N.P.A., Wiratmini, N.I. Struktur Histologi Hati Mencit (*Mus musculus L.*) Setelah Pemberian Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhapidophora pinnata Schott*). *Jurnal Simbiosis*, 2017;(2):43-46
13. Afwan, F. Uji Efek Hepatoprotektor Propolis Madu Alam Khas Kalimantan terhadap Kerusakan Struktur Morfologi Sel Hepar Mencit (*Mus musculus, L*) yang Diberi Paparan Asap Rokok. Tugas Akhir, Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2018
14. Rahmadani, A.V. Pengaruh Lama Fiksasi BNF 10% dan Metanol Terhadap Gambaran Mikroskopis Jaringan dengan Pewarnaan HE (*Hematoxylin-Eosin*). Tugas Akhir. Universitas Muhammadiyah Semarang. 2018
15. Katzung, Bertram, G. *Farmakologi Dasar dan Klinik* Edisi 10. EGC, Jakarta; 2012
16. Bhadauria, M. Propolis prevents hepatorenal injury induced by chronic exposure to carbon tetrachloride. *Evidence-Based Complementary Altern. Med.* 2012; 2012: 1-12.
17. Merdana, I.M., Budiasa, K., Gunawan, I.M.D., Kardena, I.M. Histopatologi Hepar Tikus Putih Setelah Pemberian Ekstrak Sarang Semut yang Diinduksi Paracetamol Dosis Toksik. *Buletin Veteriner Udayana*. 20019;11(1);14-20.
18. Utami, A.R., Samsuri, Berata, I.K., Merdana, I.M. Efek Pemberian Propolis Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi Parasetamol. *Buletin Veteriner Udayana*. 2017; 9(1): 87-93
19. Paramita, N.P.C., Ratnayanti, I.G.A.D., Sugiritama, I.W., Arijana, I.G.K.N., Linawati, N.M., Wiryawan, I.G.N. Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*) Menurunkan degenerasi Lemak Jaringan Hati Tikus yang Diovariektomi. 2019; 8(1):33-9.
20. Atika, R.H, Abdul, H, Muhamad, N.S., Zainuddin, Hamdani B, Sugito. Pengaruh pemberian kacang panjang (*Vigna unguiculata*) terhadap struktur mikroskopis ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan. *J. Med. Vet.* 2015;9(1): 18-22
21. Marie, C.D.G., Ronnie, L.B. Phytochemical Profile and Antioxidant Activities of Leaf Extract of *Euphorbia* Species. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*. 2018;12(4):59-65
22. Haleshappa, R., Girija C.R., Keshamma, E., Nagesh C.G., Thanmayi, M., Lavanya M., Lubna Fahmeen G.H., Sharangouda J. P., Phytochemical Study and Antioxidant Properties of Ethanolic Extracts of *Euphorbia milii*. *Asian Journal of Biological Sciences*, 2020;13: 77-82.