

PENGARUH PEMBERIAN TEH *EUPHORBIA MILII* DAN PROPOLIS TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGIS GINJAL TIKUS WISTAR JANTAN

I Dewa Agung Gede Oka Dwi Wicaksana¹, Ni Made Linawati², IGK Nyoman Arijana³, I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti⁴

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

^{2,3,4}Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

e-mail: okawicaksana966@gmail.com, md_linawati@unud.ac.id,
nyomanarijana@unud.ac.id, ratnayanti@unud.ac.id.

ABSTRAK

Pendahuluan: Terdapat beraneka ragam macam obat-obatan herbal yang tersebar di Indonesia, baik yang berbahan asal dari hewan atau tumbuhan. Obat tradisional yang terdapat di Indonesia salah satunya adalah penggunaan *Euphorbia milii* dan propolis, yang memiliki manfaat sebagai imunomodulator dan bersifat antioksidan. Penggunaan obat tradisional dengan dosis dan interval waktu yang tidak menentu tentunya dapat menimbulkan adanya beberapa efek atau dampak lain terutama pada organ ginjal yang berfungsi sebagai penyaring zat sisa metabolisme yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Tujuan dari pelaksanaan studi ini yaitu untuk dapat menentukan pengaruh pemberian teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis terhadap gambaran histologi ginjal tikus wistar jantan. **Metode:** Pada studi ini menggunakan jenis rancangan berupa *randomized post test only controlled group*. Sebanyak 4 kelompok tikus diambil dari 24 ekor tikus wistar jantan dengan rentang usia antara 2-3 bulan serta dengan berat badan ± 200 gram. Kelompok kontrol (P) diberikan aquabidest, sedangkan kelompok perlakuan (P1-P3) diberikan teh kombinasi *Euphorbia milii* dan propolis, kemudian diterminasi yang dilanjutkan dengan pemeriksaan gambaran histologis ginjal melalui pengukuran diameter glomerulus. Teknik analisis data dalam penelitian ini adalah *One Way Anova* dan *Post Hoc* dengan tes *LSD*. **Hasil:** Hasil analisis data dari rerata diameter glomerulus, tidak dijumpai adanya perbedaan antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P1-P3) terhadap rerata diameter glomerulus. **Simpulan:** Berdasar atas hasil dari studi penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian teh *Euphorbia milii* dan propolis tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna terhadap ginjal tikus wistar jantan.

Kata kunci : *Euphorbia milii*, propolis, diameter glomerulus

ABSTRACT

Introduction: There are various kinds of traditional medicine in Indonesia, either derived from animals or from plants. One of kind traditional medicine that can be found in Indonesia are *Euphorbia milii* and propolis which has benefits as an immunomodulator and as an antioxidant. The use of traditional medicine with uncertain doses and time intervals may cause some adverse effects especially on the kidney. The main purpose of the study is to know the effect of tea which made from *Euphorbia milii* and propolis on the histological appearance of the kidney of male wistar rats. **Methods:** This study used a randomized post test only controlled group. There are 4 groups of rats were taken from total 24 male wistar rats with an age range 2-3 months and a bodyweight ± 200 grams. The controlled group (K) was given aquabidest, the intervention group (P1-P3) was given the tea of *Euphorbia milii* and propolis, then terminated and continued with histological examination by measuring the diameter of the glomerulus. Data analysis technique is *One Way Anova* and *Post Hoc* with *LSD* test. **Result:** Based on the result of data analysis, the difference between the controlled group (K) and the intervention group (P1-P3) was not significant. **Conclusion:** Based on the result, the conclusion is that the tea of *Euphorbia milii* and propolis did not cause significant damage to the kidneys of male wistar rats.

Keywords : *Euphorbia milii*, propolis, glomerular diameter

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara dengan keanekaragaman hayati, dibuktikan dengan berbagai tanaman yang sering dapat dimanfaatkan untuk bahan obat herbal (tradisional). Sebagai contoh bahan alam yang dipergunakan untuk bahan obat herbal (tradisional) adalah bunga *Euphorbia milii* dan propolis¹. Jika dibandingkan dengan obat berbahan kimia, penggunaan obat tradisional atau obat herbal memiliki kecenderungan menimbulkan efek samping yang lebih rendah². Penggunaan *Euphorbia milii* dan propolis sebagai obat tradisional didasari oleh manfaat yang dimiliki, diantaranya sebagai imunomodulator, antioksidan, antibakteri. Manfaat-manfaat yang dimiliki berkaitan dengan beberapa bahan aktif yang terdapat dalam *Euphorbia milii* dan propolis, seperti flavonoid, terpenoid, glikosida triterpene, tannin³.

Euphorbia milii adalah tanaman hias berduri yang berasal dari daerah Madagaskar yang saat ini sudah ada hampir disebagian besar negara di dunia. Dari aspek morfologi, tanaman ini memiliki 4 bagian yaitu akar, batang, daun dan bunga. Bagian bunga adalah bagian yang sering dipergunakan sebagai obat tradisional karena memiliki beberapa manfaat dibidang kesehatan¹. *Euphorbia milii* memiliki senyawa glikosida triterpene aktif yang memiliki fungsi sebagai imunomodulator, yaitu senyawa yang dapat memodulasi system kekebalan tubuh. Senyawa ini dapat bekerja melalui cara memodulasi dari aktivitas lisosom makrofag, memicu peningkatan level dari interleukin-12 (IL-12), meningkatkan proliferasi sel B, serta sel T yang merupakan bagian pertahanan dari patogen⁴. Selain itu kandungan flavonoid pada *Euphorbia milii* juga dapat menimbulkan efek imunomodulator terhadap NK sel, dimana dengan meningkatkan ekspresi dari NKp46 pada NK sel yang akan meningkatkan kadar dari IFN- γ ¹³.

Propolis adalah nama lain dari resin yang dihasilkan oleh lebah madu. Kata "propolis" berasal dari Bahasa Yunani yang berarti sistem pertahanan dari sarang lebah³. Propolis memiliki beranekaragam manfaat yang berasal dari beberapa bahan aktif seperti, flavonoid, galangin, pinocembrin, *caffeic acid phenyl ester* (CAPE)⁴. Disebutkan bahwa efek antioksidan yang berasal dari flavonoid memiliki fungsi nefroprotektif terhadap sel ginjal. Hal ini dibuktikan dengan adanya regenerasi sel epitel dari sel ginjal yang meningkat pada pemberian ekstrak binahong dimana sebelumnya sudah diketahui mengandung propolis⁹.

Selain dari beberapa manfaat dari obat tradisional tersebut, penggunaan obat herbal dengan dosis dan interval waktu yang tidak tentu juga dapat menimbulkan efek samping pada beberapa organ sebagai contoh yaitu hepatotoksissitas, nefrotoksissitas, dan imunotoksissitas⁵. Ginjal merupakan salah satu organ yang sering menjadi sasaran perusakan oleh zat

yang memiliki sifat toksik, hal ini dikarenakan zat-zat tersebut akan diekskresikan melalui urin yang mana sebelumnya disaring oleh ginjal⁸. Efek toksik ini dapat dicegah dengan cara pemakaian dari obat tradisional dengan dosis dan waktu yang benar serta sudah menjalani uji praklinik dan klinik². Oleh sebab tersebut maka dilakukan studi penelitian tentang pengaruh pemberian teh *Euphorbia milii* dan propolis terhadap gambaran histologis ginjal tikus wistar jantan. Sehingga dapat diketahui apakah terdapat pengaruh penggunaan *Euphorbia milii* dan propolis sebagai obat herbal pada ginjal.

BAHAN DAN METODE

Studi penelitian ini menggunakan metode analitik eksperimental dengan jenis rancangan penelitian *randomized post test only controlled group* yang sebelumnya sudah disetujui oleh komisi etik penelitian FK Unud dengan nomor 502/UN14.2.2.VII.14/LP/2020. Hewan coba yang digunakan pada studi penelitian ini ialah tikus wistar dengan usia 2 sampai 3 bulan, berat badan \pm 200 gram, dengan kondisi sehat serta jenis kelamin jantan. 4 kelompok penelitian diambil dari total hewan coba sebanyak 24 ekor tikus wistar jantan.

Persiapan Teh *Euphorbia milii* dan Propolis

Teh kombinasi dari bunga *Euphorbia milii* dan propolis dibuat dari bunga *Euphorbia milii* dan propolis yang sebelumnya telah melewati beberapa pemrosesan. Bunga *Euphorbia milii* diperoleh dari perkebunan bunga di Ketewel, Gianyar dimana bunga diambil dalam kondisi segar dan berwarna merah tua. Pemrosesan diawali dengan sebanyak 500 gram bunga dikeringkan dengan diangin-anginkan kemudian dihaluskan dengan diblender. Setelah halus bubuk bunga dikeringkan kembali dengan oven selama 30 menit pada suhu 100°C, hingga diperoleh bubuk bunga sebanyak 200 gram yang sudah siap kemas. Propolis didapat dari pertanian lebah madu di Plaga, Badung. Proses diawali dengan 600 gram tala/sarang lebah madu yang sudah kosong dibagi menjadi beberapa bagian kecil kemudian diblender hingga menjadi bubuk tala. Kemudian proses pengeringan dilakukan dengan oven selama 30 menit pada suhu 100°C, hingga diperoleh bubuk tala sebanyak 300 gram. Teh *Euphorbia milii* dan propolis merupakan campuran dari 200 gram bubuk bunga *Euphorbia milii* dan 300 gram bubuk tala yang mengandung propolis. Campuran tersebut kemudian sebanyak 2 gram dikemas dalam kantong teh. Setelah itu kantong teh tersebut dapat diseduh dengan air mendidih sebanyak 100 ml, kemudian didinginkan.

Prosedur Penelitian

Jenis tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar jantan dengan berat \pm 200-300 gram dan rentang usia 2-3 bulan. 28 tikus akan dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol (K) diberikan aquabidest dengan waktu selama 4 minggu, pada akhir perlakuan dilakukan terminasi. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 2 minggu, pada akhir perlakuan dilakukan terminasi. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 4 minggu, pada akhir perlakuan dilakukan terminasi. Kelompok perlakuan 3 (P3) diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 6 minggu, diakhir perlakuan dilakukan terminasi.

Persiapan Preparat Organ Ginjal

Organ ginjal yang telah diambil dari tubuh tikus wistar jantan yang telah diterminasi sebelumnya, selanjutnya dilanjutkan dengan fikasi dengan menggunakan larutan sodium fosfat formalin 10%, kemudian dibawa ke bagian Histologi FK Unud untuk pembuatan preparat dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE). Gambaran histologis ginjal tikus wistar jantan akan dinilai dari ukuran diameter glomerulus ginjal tikus wistar jantan. Pengamatan menggunakan mikroskop cahaya dengan ukuran perbesaran 40X pada lensa objektif. Dari tiap preparat akan diambil 5 lapang pandang, dan akan dihitung nilai rerata diameter dari setiap lapang pandang. Untuk mengambil gambar tiap lapang pandang digunakan aplikasi *optilab*, dan untuk mengukur diameter glomerulus digunakan aplikasi berupa *image raster* yang sebelumnya sudah dikalibrasi dengan satuan mikrometer (μ m).

ANALISIS DATA

Data kuantitas dari diameter glomerulus dari ginjal tikus wistar jantan akan ditabulasi. Kemudian dilanjutkan dengan analisis deskriptif, uji normalitas berupa *saphiro wilk*, dan uji homogenitas data dengan *lavene test*. Data terdistribusi normal dan homogen maka dapat dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova* ($p < 0,05$).

HASIL

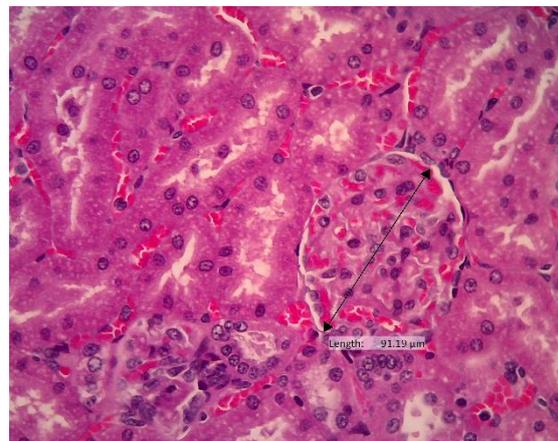
Pengaruh Teh *Euphorbia milii* dan Propolis Terhadap Diameter Glomerulus Ginjal

Parameter yang digunakan untuk menilai gambaran histologis ginjal tikus wistar jantan adalah dengan melihat rerata diameter dari glomerulus pada ginjal tikus wistar jantan. Berdasarkan hasil uji deskriptif yang dilakukan didapatkan nilai rerata diameter glomerulus tertinggi terdapat pada

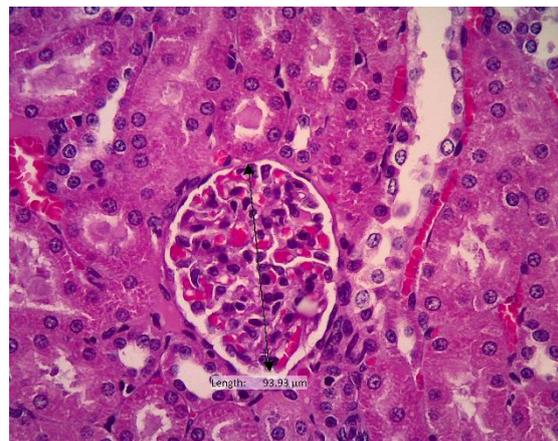
kelompok kontrol yaitu sebesar $94,62 \pm 1,48 \mu$ m. Kemudian untuk nilai rerata diameter terendah ditemukan pada kelompok perlakuan 1 (P1) yaitu sebesar $90,93 \pm 1,32 \mu$ m. Data lengkapnya tersedia pada **tabel 1**, dan gambar histologi dapat dilihat pada **gambar 1**.

Tabel 1. Hasil uji deskriptif rerata diameter glomerulus ginjal tikus wistar jantan

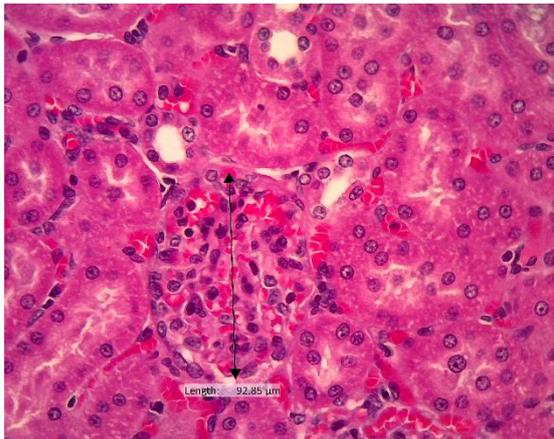
Kelompok	Sampel (n)	Min (μ m)	Max (μ m)	Mean (μ m)	Standar deviasi
Kontrol	6	92,95	97,14	94,62	1,48
perlakuan 1	6	88,98	92,81	90,93	1,32
perlakuan 2	6	85,64	99,18	93,16	4,72
perlakuan 3	6	89,23	98,66	93,91	3,54
Total	24				



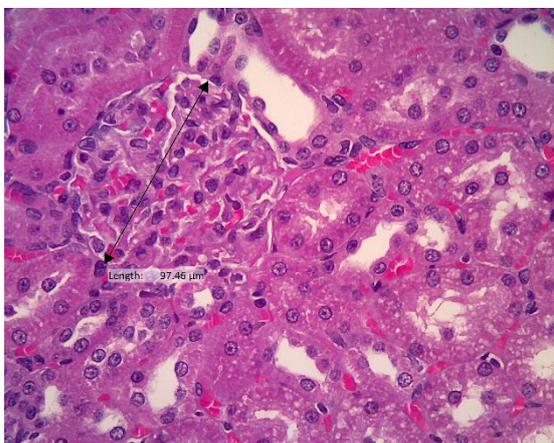
Gambar 1A. Diameter glomerulus ginjal pada kelompok kontrol (K) yang diberikan aquabidest selama 4 minggu.



Gambar 1B. Diameter glomerulus ginjal pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 2 minggu.



Gambar 1C. Diameter glomerulus ginjal pada kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 4 minggu.



Gambar 1D. Diameter glomerulus ginjal pada kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 6 minggu.

Uji parameterik *One Way Anova* ($p < 0.05$) dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan terhadap rerata diameter glomerulus ginjal tikus wistar jantan pada kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P1-P3). Ditemukan bahwa perbedaan terhadap rerata diameter glomerulus antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P1-P3) tidak signifikan. Hasil Analisa *One Way Anova* tersedia pada **tabel 2**.

Tabel 2. Hasil uji parametrik *one way anova* terhadap rerata diameter glomerulus ginjal tikus wistar jantan.

	Sum of square	df	Mean square	F	p
Antar kelompok	45,957	3	15,319	1,579	0,226
Didalam kelompok	194,060	20	9,703		
Total	240,017	23			

Catatan: $p > 0,05$ = tidak signifikan; $p < 0,05$ = signifikan;
Df= *Degree of freedom*; F= *Lavene's test value*;
p= signifikansi

PEMBAHASAN

Ginjal menjalankan beberapa fungsi vital, diantaranya fungsi filtrasi sisa metabolisme tubuh atau fungsi ekskresi. Fungsi ekskresi yang dimiliki oleh ginjal bersifat vital karena bertujuan untuk mempertahankan homeostasis dan keseimbangan zat mineral didalam tubuh²¹. Secara farmakokinetik, zat yang masuk ke tubuh akan melewati beberapa tahapan metabolisme yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Ginjal merupakan organ ekskresi yang sangat berperan dalam tahapan metabolisme tersebut¹². Penggunaan obat tradisional dengan dosis dan interval waktu yang tidak tentu tentunya dapat menimbulkan efek atau implikasi yang berbeda-beda tiap organ tubuh, termasuk ginjal²³.

Bagian ginjal yang cenderung rentan mengalami paparan terhadap efek toksik adalah glomerulus. Edema yang terjadi pada glomerulus diakibatkan oleh beberapa faktor diantaranya kongesti, peningkatan permeabilitas kapiler, dan tekanan osmotik dari darah atau cairan hingga mengakibatkan lolos protein pada filtrat glomerulus. Dalam jangka waktu tertentu, edema yang terjadi pada glomerulus dapat mengakibatkan penurunan suplai oksigen yang diterima oleh sel-sel glomerulus hingga dapat berujung iskemia atau kematian dari sel-sel tersebut. Kematian dari sel-sel tersebut lah yang mengakibatkan terjadinya penyusutan diameter glomerulus¹⁷. Peningkatan stress oksidatif juga dapat menyebabkan terkumpulnya sitokin proinflamasi IL-1, TNF- α , dan TGF- β , peningkatan sitokin inilah yang akhirnya menimbulkan inflamasi hingga edema^{11,17}.

Pada penelitian ini, parameter yang digunakan sebagai acuan adalah ukuran rerata diameter glomerulus dari masing-masing kelompok. Berdasarkan hasil uji komparabilitas untuk ukuran rerata diameter glomerulus ginjal tidak dijumpai perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan baik kelompok P1, P2, ataupun P3. Secara umum diameter glomerulus ginjal tikus wistar jantan yang diberikan teh *Euphorbia milii* dan propolis berada dalam rentang ukuran yang sama. Hal ini disebabkan oleh bahan-bahan aktif yang terkandung dalam teh *Euphorbia milii* dan propolis seperti flavonoid yang memiliki efek sebagai nefroprotektif sehingga dapat mencegah kerusakan yang terjadi pada glomerulus ginjal¹⁷.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rajak (2016), disebutkan bahwa efek antioksidan yang dimiliki oleh flavonoid memiliki fungsi nefroprotektif terhadap fungsi ginjal¹⁹. Selain itu oleh Arifin (2018), juga dijelaskan bahwa flavonoid akan dioksidasi bersamaan dengan bahan yang bersifat radikal bebas hingga dihasilkan bahan yang lebih stabil dan tidak reaktif. Dengan kata lain, flavonoid dapat menstabilkan *reactive oxygen species* (ROS) melalui cara bereaksi dengan senyawa yang bersifat reaktif radikal, sehingga flavonoid memiliki kemampuan

untuk mencegah terjadinya efek toksik (*toxic injury*) yang diakibatkan oleh radikal bebas². Kemampuan flavonoid dalam nefroprotektif juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Lestari (2012) dimana disebutkan bahwa pemberian air rebusan kacang yang sudah diketahui mengandung flavonoid dialamnya terbukti dapat menekan ekspresi sitokin proinflamasi IL-1 sehingga menimbulkan adanya perbaikan pada gambaran glomerulus ginjal yang sebelumnya diberikan paparan streptokinase. Selain itu disebutkan juga bahwa dampak dari aktivitas flavonoid ini dapat menurunkan kerusakan membrane sel pada glomerulus yang terjadi akibat pemecahan komponen membran¹¹. Berkurangnya kerusakan dapat berpengaruh pada menurunnya jumlah epitel yang berubah menjadi *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dan fibroblast¹⁶.

Oleh Febilani (2017), pada penelitiannya dibuktikan bahwa pemberian propolis pada tikus putih jantan yang sebelumnya telah diberikan parasetamol dosis tinggi dapat mencegah dan memproteksi terhadap terjadinya nekrosis pada sel ginjal tikus tersebut. Disebutkan juga bahwa didalam propolis terkandung bahan yang bersifat antioksidan yaitu flavonoid yang bekerja dengan meningkatkan aktivitas *scavenger* dengan cara menurunkan aktivitas radikal hidroksil hingga lebih stabil dan tidak reaktif pada bahan radikal bebas, hingga efek toksik dari pemberian parasetamol dengan dosis tinggi dapat diproteksi dengan cara perlakuan yang diberikan yaitu pemberian propolis dengan dosis 0,75 ml⁶. Flavonoid pada *Euphorbia milii* dan propolis merupakan antioksidan yang bersifat larut dalam air hingga dapat mencegah kerusakan oksidatif dari sel, menguatkan serta mencegah kerusakan pembuluh darah serta menunjukkan efek antiinflamasi. Mekanisme tersebut terkait dengan sifat redoks yang dimiliki oleh antioksidan terutama flavonoid yang memungkinkannya memiliki kemampuan sebagai agen pereduksi, donor proton atau hydrogen serta quencher untuk oksigen tunggal yang memungkinkan efek proteksi dimana bahan flavonoid mengandung kelompok fungsional hidroksil yang akan membuat bahan radikal bebas menjadi lebih stabil^{15,22}.

Selain sebagai bahan aktioksidan, terdapat penelitin lain yang menyebutkan bahwa terdapat manfaat-manfaat lain yang dimiliki oleh *Euphorbia milii* dan propolis. *Caffeic acid phenetyl ester* (CAPE) pada propolis memiliki manfaat untuk mencegah terjadinya inflamasi atau bersifat antiinflamasi karena dapat menghambat pembentukan dari mediator inflamasi dengan cara mencegah pelepasan asam arakhidonat oleh membran sel⁷. Selain itu pada propolis juga terkandung bahan katif lain yaitu galangin dan pinochembrin yang dapat melawan bakteri yang berbentuk *coccus* atau batang⁴. Selain itu bahan *Caffeic acid phenetyl ester* (CAPE) pada propolis juga mengandung efektifitas antibakteri pada bakteri *Shigella dysenteriae* dan *Eschericia coli* dengan cara menghambat pertumbuhan dari kedua bakteri tersebut⁷.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian teh *Euphorbia milii* dan propolis dengan dosis 40 mg / 100 grbb selama 2, 4, dan 6 minggu pada tikus wistar jantan terbukti tidak mengakibatkan timbulnya perbedaan yang signifikan pada gambaran histologis ginjal tikus wistar jantan yang dilihat melalui diameter glomerulus ginjal diantara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Sehingga disimpulkan yakni pemberian teh *Euphorbia milii* dan propolis tidak menimbulkan kerusakan yang bermakna terhadap ginjal tikus wistar jantan dengan menggunakan diameter glomerulus sebagai parameter penilaian.

Saran

Berdasar atas penelitian yang dilakukan maka dapat disarankan sebagai berikut:

1. Diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian teh *Euphorbia milii* dan propolis terhadap gambaran histologis ginjal berdasarkan perbedaan dosis pemberian yaitu lebih dari 40 mg/ 100 grbb.
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan durasi yang lebih lama hingga pengaruh pemberian teh *Euphorbia milii* dan propolis dalam jangka waktu yang lebih lama dapat diketahui.

DAFTAR PUSTAKA

1. Apsari Trinaya A, Linawati N. Pengaruh the kombinasi bunga euphorbia milii dan propolis terhadap jumlah nodulus limfatikus dan diameter sentrum germinativum pada limpa mencit yang diinfeksi mycobacterium tuberculosis. E-Jurnal Medika Udayana. 2019;8(6)
2. Arifin B, Ibrahim S. Struktur, bioaktivitas, dan antioksidan flavonoid. Jurnal Zarah. 2018; 6(1):21-29.
3. Bogdanov s, Bankova V. The Propolis Book. [Internet]. 2016 [disitasi pada 22 Agustus 2019]; Tersedia di: https://www.researchgate.net/publication/304012141_Propolis_Origine_Production_Composition
4. Cushnie T, Lamb A. Antimicrobial activity of flavonoids. Int J Antimicrob Agents. 2005;26(5):343-56
5. Dian R. Medikasi. [Internet]. 2010 [disitasi pada 20 Agustus 2019]; Tersedia di: <http://unsoed.ac.id/newcmsfak/UserFiles/File/FKIK/medikasi1.html>
6. Febilani E, Berata I, Merdana I, Sudimartini L. Pengaruh pemberian propolis terhadap

- gambaran histopatologi ginjal tikus putih yang diberikan parasetamol dosis tinggi. *Buletin Veteriner Udayana*. 2017;9(1):9-15
7. Ferdi R, Saleh I, Theodorus T, Salni S. Uji feel antibakteri propolis terhadap *Escherichia coli* dan *shigella dysenteriae* secara in vitro. *Biomedical Journal of Indonesia: Jurnal Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*. 2019;5(2):52-61
 8. Gerhastuti B. Pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat per oral selama 30 hari terhadap gambaran histologi ginjal tikus wistar. Universitas Diponegoro Semarang. 2009
 9. Gordon M. The mechanism of antioxidant activity in vitro. Dalam B.J.F. Hudson (ed), *Food Antioxidants*. London: Elsevier Applied Science; 1990
 10. Kumala, IR. Budidaya tanaman hias *euphorbia milii*. [Internet]. 2010 [disitasi pada 22 Agustus 2019]; Tersedia di: https://eprints.uns.ac.id/310/1/15805240820_1011251.pdf
 11. Lestari R, Marhendra A. Potensi pemberian air rebusan kacang kedelai (*glycine max* (L) Merrill) terhadap ekspresi IL-1 (interleukin-1) jaringan ginjal dan gambaran histopatologi glomerulus ginjal tikus (*rattus norvegicus*) pasca induksi streptokinase. 2012;.
 12. Lintong P, Kairupan C, Sondakh P. Gambaran mikroskopik ginjal tikus wistar (*rattus norvegicus*) setelah diinduksi gentamisin. *Jurnal Biomedik*. 2012;4(3):185-192
 13. Linawati N, Sukrama M, Mertaningsih M. The influence of *e. milii* flower extract in the activity of th-17 through IL-17 secretion in *m. tuberculosis* infected mice. *International Journal of Science and Research*. 2016;10(2):626-62
 14. Ni Made Linawati, M. B. Pengaruh propolis terhadap sekresi interleukin-12 pada supernatant kultur makrofag dari penderita *tuberculosis paru* yang diinfeksi *mycobacterium tuberculosis*. 2008;
 15. Marie C, Ronnie L. Phytochemical profile and antioxidant activities of leaf extract of *euphorbia* species. *Journal of Biodiversity and Environmental Sciences*. 2018;12(4):59-65
 16. Purwanto A, Henry W. Efek Suplementasi Ekstrak Protein Kecambah Kedelai Terhadap Kadar IL-1beta Penderita Diabetes Tipe 2. *JTeknol Dan Industri Pangan*. 2010;21(1):6-10.
 17. Puspitasari d. Uji toksisitas subkronik ekstrak air daun katuk (*sauropus androgynus*) terhadap histologi dan berat ginjal tikus putih betina (*rattus norvegicus*). Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. 2015;
 18. Ramadanti R, Soleha T, Maulana M. Pengaruh *euphorbia milii* terhadap respon imunitas pada infeksi *tuberculosis*. *Majority*. 2019;8(1):226-231
 19. Rajak Z, Loho L, Maulana M. Gambaran histopatologik ginjal wistar yang diberi ekstrak binahong pasca pemberian gentamisin. *Jurnal e-Biomedik*. 2016;4(2)
 20. Rifatul. Efek samping obat herbal terhadap kesehatan masyarakat. [Internet]. 2009 [disitasi pada 20 Agustus 2019]; Tersedia di: <http://www.smallcrab.com/kesehatan/687-efek-sampingpengobatan-herbal>
 21. Sherwood, Lauralee. *Fisiologi manusia dari sel ke system*. 2011. Jakarta: EGC
 22. Sudharsan S, Valleesha N, Chinmaya A, Kekuda P, Murhuza S, Rajeshwara A. Radical scavenging activity, phenol and flavonoid content of selected traditionally used Indian medicinal plants. *Asian J Exp Sci*. 2010;24:11-15
 23. Suhita N, Sudira I, Winaya I. Histopatologi ginjal tikus putih akibat pemberian ekstrak pegagan (*centella asiatica*) peroral. *Buletin Veteriner Udayana*. 2013;5:63-69