



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Pengaruh teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis terhadap fungsi ginjal tikus Wistar jantan



CrossMark

I Dewa Made Agus Paramarta Putra^{1*}, I Gusti Kamasan Nyoman Arijana², Ni Made Linawati²

ABSTRACT

Introduction: Indonesia has abundant natural resources that can be used as traditional medicine. For example, *Euphorbia milii* and Propolis. *Euphorbia milii* and Propolis have various benefits such as antioxidants, antibacterials, and immunomodulators. The toxic effects of the combination of *Euphorbia milii* and Propolis on renal function has not been studied. The purpose of this study was to determine the effects of the combination of *Euphorbia milii* and Propolis on the kidney function of male Wistar rats.

Methods: This study was an experimental analytical study with a randomized post-test only control group design. Twenty-four male rats aged 2-3 months, body weight \pm 200 grams were divided into 4 groups, namely; control group (standard feed + aquabidest), P1 (combination of *Euphorbia milii* and Propolis

40mg/100gram body weight (grbw) for 2 weeks), P2 (combination of *Euphorbia milii* and Propolis flower 40mg / 100grbw for 4 weeks), and P3 (combination of *Euphorbia milii* and Propolis flowers 40mg / 100grbw for 6 weeks).

Results: Based on data analysis, the mean levels of blood urea nitrogen were not found to be significant between the control group, P2 and P3 from treatment groups, but there was a significant differences between P1 and the other three groups. The serum creatinine does not show significant difference among all the groups.

Conclusion: The combination of *Euphorbia milii* and Propolis does not increase the the blood urea nitrogen and serum creatinine of the Wistar rat.

Keywords: *Euphorbia milii*, Imunomodulator, Propolis, Blood Urea Nitrogen, Kreatinin serum.

Cite This Article: Putra, I.D.M.A.P., Arijana, I.G.K.N., Linawati, N.M. 2021. Pengaruh teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis terhadap fungsi ginjal tikus Wistar jantan. *Intisari Sains Medis* 12(1): 36-40. DOI: 10.15562/ism.v12i1.910

ABSTRAK

Latar belakang: Indonesia memiliki kekayaan alam yang berlimpah yang dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan tradisional. Misalnya 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 fungsi ginjal belum pernah diteliti sebelumnya. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian teh kombinasi dari bunga *Euphorbia milii* dan Propolis terhadap fungsi ginjal tikus Wistar jantan.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik eksperimental dengan rancangan *randomized post-test only, control group design*. Dua puluh empat tikus wistar jantan berusia 2-3 bulan, berat badan

\pm 200 gram yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu; kelompok kontrol (pakan standar + aquabidest), P1 (teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis 40 mg/100 gram berat badan (grbb) selama 2 minggu), P2 (teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis 40mg/100grbb selama 4 minggu), dan P3 (teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis 40mg/100grbb selama 6 minggu).

Hasil: Berdasarkan analisis data dari rerata kadar *blood urea nitrogen* (BUN) tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan P2 dan P3. Namun P1 menunjukkan rerata yang lebih tinggi daripada kelompok lainnya. Pada kreatinin serum tidak terjadi peningkatan yang signifikan pada keempat kelompok.

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

*Korespondensi:

I Dewa Made Agus Paramarta Putra; Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana;

dewaagus589@gmail.com

Diterima: 26-12-2020

Disetujui: 19-03-2021

Diterbitkan: 01-04-2021

Simpulan: Pemberian teh kombinasi *Euphorbia milii* bermakna terhadap BUN dan kreatinin serum tikus dan Propolis tidak menimbulkan peningkatan yang Wistar.

Kata kunci: *Euphorbia milii*, Imunomodulator, Propolis, Blood Urea Nitrogen, Kreatinin serum.

Sitasi Artikel ini: Putra, I.D.M.A.P., Arijana, I.G.K.N., Linawati, N.M. 2021. Pengaruh teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis terhadap fungsi ginjal tikus Wistar jantan. *Intisari Sains Medis* 12(1): 36-40. DOI: 10.15562/ism.v12i1.910

LATAR BELAKANG

Euphorbia milii atau bunga mahkota duri adalah jenis tanaman hias yang tumbuh dengan tegak di atas tanah dengan batangnya yang banyak ditumbuhi duri. *Euphorbia milii* dapat tumbuh dengan baik pada lingkungan yang beriklim tropis dengan intensitas cahaya matahari yang tinggi, sehingga tanaman ini sangat mudah ditemukan di Indonesia. Walau dikenal sebagai tanaman hias, namun *Euphorbia milii* ini memiliki banyak manfaat yang baik bagi tubuh manusia.^{1,2} Di daerah seperti China dan Brazil *Euphorbia milii* ini biasa digunakan sebagai obat tradisional. *Euphorbia milii* dapat menjadi imunomodulator dan dapat membantu pertahanan tubuh dalam melawan patogen karena mengandung senyawa baik seperti saponin, tanin, dan flavonoid.²

Propolis adalah campuran dari beberapa zat seperti lilin lebah, gula, dan berbagai getah pepohonan yang dikumpulkan oleh lebah madu. Di Indonesia sendiri ketersediaan Propolis sangat banyak dan mudah ditemui karena memiliki iklim tropis sehingga banyak jenis spesies lebah madu yang hidup. Bahan baku Propolis yaitu bunga dan pohon juga sangat banyak.³ Propolis mengandung berbagai senyawa kompleks seperti terpen, benzoat, caffeat, cinnamat, asam phenolat, flavonoid, dan *Cafeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) yang memiliki banyak manfaat.⁴

Karena ketersediaan *Euphorbia milii* dan Propolis yang melimpah di Indonesia, dan mengandung banyak senyawa baik, maka banyak studi yang sudah melakukan penelitian ini guna memanfaatkan khasiat yang maksimal dari *Euphorbia milii* dan Propolis ini sebagai obat, termasuk obat herbal.^{1,2,5} Namun penggunaan obat herbal dengan dosis yang berlebihan

dapat menyebabkan penurunan fungsi atau bahkan kerusakan pada beberapa organ, hal yang umum terjadi adalah nefrotoksisitas (keracunan pada ginjal), hepatotoksisitas, dan imunotoksisitas. Namun dengan penelitian uji yang baik, secara praklinik dan uji klinik seperti yang dilakukan pada obat kimia, dapat mencegah toksik pada obat herbal.

Ginjal merupakan organ yang paling sering menjadi sasaran perusakan oleh zat-zat kimia karena sebagian besar zat akan disekresikan melalui urin.⁶ Ginjal merupakan organ penting bagi tubuh, organ ini memiliki fungsi untuk sekresi zat-zat sisa metabolisme dan racun tubuh dalam bentuk urin. Fungsi lain dari ginjal adalah untuk mempertahankan keseimbangan air, garam, dan elektrolit, ginjal juga merupakan organ endokrin yang menghasilkan beberapa hormon.⁷ Penggunaan obat herbal dengan dosis dan interval waktu yang tidak tepat atau berlebihan dapat memberikan efek yang kurang baik pada ginjal.⁶ Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini akan menguji pengaruh teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis terhadap fungsi ginjal pada hewan coba tikus Wistar jantan.

METODE

Penelitian analitik eksperimental ini mengadopsi rancangan *randomized post-test only control group design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni sampai dengan September 2020. Penelitian dilakukan beberapa tahap di beberapa lokasi yang berbeda. Pembuatan bubuk teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis dilaksanakan di Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Udayana. Uji fitokimia dilakukan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Udayana. Pemeliharaan tikus dilakukan di Lab Biomedik Terpadu bagian histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Pemeriksaan kadar urea nitrogen/*blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum/*serum creatinine* (SC) diperiksa di Laboratorium Klinik Mantra Medika, Denpasar. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar (no. 2020.01.1.1013).

Total sampel penelitian adalah 28 ekor tikus Wistar jantan sehat berumur 2-3 bulan dengan berat \pm 200 gram yang diambil secara acak dari populasi tikus Wistar di Lab Biomedik Terpadu, Universitas Udayana. Semua sampel mencit terlebih dahulu diadaptasi selama tujuh hari. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok diantaranya satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Kelompok kontrol mendapatkan aquabides selama 6 minggu beserta pakan tikus biasa. Kelompok perlakuan diberikan pakan tikus biasa beserta teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis dosis 40mg/100 gram berat badan dengan perbedaan durasi waktu perlakuan masing-masing 2 minggu, 4 minggu dan 6 minggu sebelum tikus diterminasi.

Bunga *Euphorbia milii* dipanen dari perkebunan bunga di Gianyar dalam keadaan segar dan berwarna merah tua. Sebanyak 500 gram bunga *Euphorbia milii* dikukus dengan suhu 100°C selama 1,5 menit. Bunga kemudian didiamkan hingga mencapai suhu ruangan selama sekitar 5 menit. Bunga kemudian dikeringkan dengan oven dengan suhu 95°C selama 30 menit dan kemudian digiling hingga menjadi bubuk teh. Bubuk bunga lalu diayak dengan ayakan 120 mesh hingga menghasilkan 200 gram bubuk bunga yang siap dikemas.

Sarang lebah madu seberat 600 gram yang sudah kosong (tala) diperoleh dari pertanian lebah madu di daerah Plaga Badung dibagi menjadi beberapa bagian kecil. Bagian-bagian kecil tersebut kemudian diblender hingga menjadi bubuk kasar tala. Setelah itu bubuk kasar tala dikeringkan menggunakan oven selama 30 menit dengan suhu 1000°C, hingga diperoleh bubuk kasar tala sebanyak 300 gram yang selanjutnya dicampurkan dengan bubuk bunga *Euphorbia milii* yang sudah dibuat sebelumnya.

Teh dibuat dari campuran bubuk bunga *Euphorbia milii* dan Propolis. Teh yang sudah siap kemudian dimasukkan ke dalam kantong teh. Campuran bubuk bunga *Euphorbia milii* dan bubuk kasar tala sebanyak 2 gram lalu dikemas dalam kantong teh. Kemudian kantong teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis diseduh dengan air mendidih sebanyak 100 ml, lalu kemudian didinginkan. Setelah dingin, teh siap diberikan pada hewan coba.

Kandang yang digunakan untuk memelihara mencit berupa bak plastik berbentuk persegi panjang dengan ukuran 50 x 40 cm dengan penutup kawat pada bagian atas bak plastik. Tempat makanan, botol minuman, dan parutan kayu diletakkan di dalam kandang. Parutan kayu ditaruh pada dasar kandang sebagai penyerap kotoran mencit. Makanan yang diberikan pada mencit berupa makanan standar jenis pakan ayam petelur dengan komposisi KLK super 35%, ditambah dedak padi 15% dan jagung 50%, dimana dengan kandungan protein kasar 35 – 37%. Makanan diberikan sehari dua kali (3 gram sampai 5 gram/ekor/hari) dan diberi minum dengan jumlah tidak terbatas (*ad libitum*). Terdapat enam kandang dengan masing-masing ditempati 5 ekor mencit. Pada ketiga kelompok perlakuan (P1, P2, P3), teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis diberikan dengan dosis 40 mg/100 gram berat badan secara oral dalam volume 5 ml/ekor/hari. Pemberian teh dilakukan menggunakan sonde.

Pada kelompok kontrol (K), pengambilan sampel darah dilakukan pada minggu keenam setelah pemberian aquabides. Pada kelompok perlakuan, pengambilan sampel darah dilakukan pada minggu kedua pada kelompok

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar Urea Nitrogen Darah (BUN)

Kelompok	Sampel	Minimal	Maksimal	Rerata	Standar Deviasi
Kontrol	6	16,40	21,50	19,63	1,89
Perlakuan 1	6	25,80	30,60	28,40	1,79
Perlakuan 2	6	17,60	21,10	19,42	1,18
Perlakuan 3	6	16,70	21,50	19,85	2,03

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar Kreatinin Serum (SC)

Kelompok	Sampel	Minimal	Maksimal	Rerata	Standar Deviasi
Kontrol	6	0,59	0,67	0,64	0,03
Perlakuan 1	6	0,62	0,66	0,64	0,02
Perlakuan 2	6	0,62	0,77	0,67	0,06
Perlakuan 3	6	0,61	0,69	0,65	0,03

perlakuan 1 (P1), minggu keempat pada kelompok perlakuan 2 (P2), dan minggu keenam pada kelompok perlakuan 3 (P3). Tikus diberikan anastesi berupa ketamine-xylazine 75-100 mg/kg + 5-10 mg/kg secara IP (Intra peritoneal), kemudian dilakukan pengambilan sampel darah sinus/plexus retro-orbital. Lokasi pengambilan darah pada sinus retro-orbitalis pada tikus dilakukan dengan menggunakan pipet Pasteur. Pada pengambilan darah ini pipet Pasteur akan ditusukkan dengan sudut 45°. Sampel dapat diambil dari kedua mata secara bergantian. Darah yang telah diambil dimasukkan ke dalam tabung Eppendorf dan didiamkan pada suhu kamar selama 10 menit, lalu dipindahkan ke dalam tangas es maksimal 20 menit dan segera disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Serum kemudian dipisahkan dan disimpan dalam lemari es pada suhu -20°C untuk pemeriksaan kreatinin serum dan BUN. Tikus yang telah diterminasi akan dikubur.

Data yang diperoleh akan dianalisa secara deskriptif dan analitik komparatif. Pada analisis data secara deskriptif, data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Analisis data secara analitik dilakukan beberapa tahap yakni uji distribusi normal (*Shapiro-wilk test*), uji homogenitas varian (*Levene test*). Jika data berdistribusi normal dan varian homogen maka memenuhi syarat untuk melakukan uji komparatif ANOVA (*Analysis of Variance*) dan dilanjutkan uji post hoc LSD (*Least Significant Difference*). Jika data tidak memenuhi syarat distribusi normal, data akan ditransformasi atau diuji secara non parametrik (*Kruskal-Wallis test*).

HASIL

Hasil pemeriksaan pada BUN pada sampel ditampilkan pada tabel 1. Nilai rerata BUN tertinggi ada pada perlakuan 1 (P1) yaitu 28,4 ± 1,80 mg/dL. Nilai rerata BUN terendah ada pada perlakuan perlakuan 2 (P2) yaitu 19,42 ± 1,18 mg/dL. Uji normalitas BUN dengan uji Shapiro-Wilk menunjukkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$). Uji homogenitas data BUN dengan uji Levene menunjukkan data memiliki variasi homogen ($p > 0,05$). Uji parametrik *One-way ANOVA* dilakukan pada data BUN untuk melihat adanya perbedaan rerata BUN pada keempat kelompok tersebut. Ditemukan bahwa terdapat perbedaan rerata BUN pada kelompok kontrol dan perlakuan ($p < 0,05$).

Uji Post Hoc dilakukan pada data hasil uji BUN untuk melihat perbedaan rerata hasil uji pada masing-masing kelompok sampel. Ditemukan bahwa terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$), dimana secara umum kelompok perlakuan (P1 dan P3) cenderung memiliki rerata BUN yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (K). Namun pada P2 hasil BUN lebih rendah. Secara statistik, ditemukan perbedaan BUN yang signifikan ($p < 0,05$) pada kontrol vs perlakuan 1, perlakuan 1 vs perlakuan 2, dan perlakuan 1 vs perlakuan 3.

Hasil pemeriksaan kreatinin serum dirangkum dalam tabel 2. Nilai rerata kreatinin serum tertinggi ada pada perlakuan 2 (P2) yaitu 0,677 ± 0,055 mg/dL. Nilai rerata kreatinin serum terendah ada pada perlakuan 1 (P1) yaitu 0,637 ± 0,019 mg/dL. Uji normalitas kreatinin

serum dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk dan ditemukan data terdistribusi normal ($p > 0.05$). Uji homogenitas data kreatinin serum dengan uji Levene ditemukan data memiliki variasi homogen ($p > 0.05$). Uji parametrik *One-way* ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan rerata kreatinin serum pada kelompok kontrol dan perlakuan ($p > 0.05$) dan uji Post Hoc LSD tidak dilakukan.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan bahwa teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis dapat meningkatkan BUN tetapi tidak berpengaruh terhadap kreatinin serum. Pada minggu pertama pemberian teh kombinasi, ditemukan BUN meningkat secara signifikan. Hal ini dapat dilihat dari rerata dan standar deviasi pada Kontrol (K) $19,63 \pm 1,89$, sedangkan pada perlakuan 1 (P1) yaitu $28,4 \pm 1,8$ mg/dL, namun pada perlakuan perlakuan 2 (P2) hasil uji BUN menurun $19,42 \pm 1,18$ mg/dL. Sedangkan pada hasil uji pada kreatinin serum tidak menunjukkan perubahan secara signifikan dan masih dalam angka normal. Hasil pengukuran BUN yang tinggi menunjukkan senyawa aktif yang terkandung dalam teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis dapat menyebabkan gangguan pra-renal akut. Nilai perbandingan normal berkisar antara 10:1 sampai 20:1. Pada gangguan pra-renal ureum plasma lebih cenderung meningkat sedangkan pada kadar kreatinin plasmanya normal, sehingga perbandingan antara ureum dan kreatininnya meningkat.⁸

Kandungan dari bunga *Euphorbia milii* adalah saponin, dimana saponin memiliki mekanisme yang dapat meningkatkan permeabilitas lipid bilayer sel darah merah yang mengakibatkan hemolisis. Saponin akan meningkatkan permeabilitas lipid bilayer sel terhadap makromolekul yang akan menyebabkan kerusakan ireversibel. Hemolisis yang disebabkan oleh saponin dapat mempengaruhi interaksi antara protein transmembran dan sitoskeleton, permeabilitas akibat saponin memudahkan akses antibodi ke permukaan sitoplasma dan merusak sitoskeleton sehingga morfologi sel menjadi rusak. Dalam keadaan hemolisis, hemoglobin bebas akan menyebabkan turunnya ketersediaan NO sebagai faktor

hemostasis. Vasokonstriksi ginjal adalah mekanisme utama pada gagal ginjal akut apabila terjadi hemolisis.⁹ Hal ini dapat dilihat dari data penelitian, dimana pada Perlakuan 1 terjadinya peningkatan yang signifikan dibandingkan Kontrol (K).

Kerusakan sel-sel ginjal akibat adanya zat toksik dapat dihambat oleh aktivitas antioksidan yang dimiliki oleh senyawa flavonoid yang terdapat pada teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis. Ini dapat dilihat dari setelah peningkatan drastis di perlakuan 1 (P1) yaitu $28,4 \pm 1,8$ mg/dL, kemudian pada perlakuan 2 (P2) hasil uji BUN menurun $19,42 \pm 1,18$ mg/dL. Hal ini sejalan dengan penelitian Ayuningtyas (2015) yang menunjukkan bahwa aktivitas antioksidan memiliki korelasi yang baik dengan kandungan senyawa flavonoidnya.⁹ Hal ini juga sejalan dengan Penelitian yang dilakukan oleh Rumondor dkk (2019) dimana flavonoid memiliki efek antioksidan yang juga memiliki potensi sebagai antiinflamasi. Adanya senyawa radikal bebas dapat menarik berbagai mediator inflamasi. Penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian flavonoid dapat meningkatkan *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Peningkatan dari GFR akan mengakibatkan peningkatan ekskresi ureum dan kreatinin, sehingga kadar ureum dan kreatinin dalam darah menurun. Hal ini dapat dilihat dari hasil BUN yang mengalami penurunan signifikan pada P2 dan P3 hasil uji dalam batasan normal yaitu kisaran 10-21 mg/dL yang menunjukkan adanya perbaikan pada fungsi ginjal.¹⁰

Penelitian ini masih terbatas dalam dosis pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis sebesar 40mg/100grbb terhadap semua kelompok sampel penelitian, sehingga tidak dapat diamati pengaruh pemberian pada dosis yang berbeda, selain itu dosis toksisitas dari pemberian teh kombinasi juga tidak diketahui. Oleh karena itu penelitian ini hanya dapat mengamati pengaruh pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis hanya berdasarkan perbedaan lama pemberian yaitu 2 minggu, 4 minggu, dan 6 minggu. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui pengaruh pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis berdasarkan perbedaan dosis.

SIMPULAN

Pemberian teh kombinasi bunga *Euphorbia milii* dan Propolis terbukti dapat meningkatkan kadar BUN pada 2 minggu pertama pemberian, sedangkan minggu selanjutnya mengalami penurunan hingga tidak ada perbedaan angka yang signifikan terhadap kelompok kontrol. Sebaliknya serum kreatinin tidak menunjukkan perbedaan angka yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa Pemberian Teh kombinasi *Euphorbia milii* dan Propolis tidak menimbulkan peningkatan BUN dan SC yang bermakna terhadap hampir semua kelompok perlakuan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Semua peneliti/penulis menyatakan penelitian ini bebas dari konflik kepentingan dan penulisan yang dilakukan secara mandiri tanpa ada pengaruh dari pihak ketiga.

SUMBER PENDANAAN

Studi ini tidak mendapatkan pendanaan dari pihak manaapun.

KONTRIBUSI PENULIS

MAP, KNA, NML menyusun ide dan rancangan penelitian. MAP dan KNA melaksanakan penelitian. MAP, KNA, NML Bersama-sama menganalisis data. MAP menyusun draf manuskrip dan KNA dan NML melakukan revisi. Semua penulis bersedia bertanggung jawab atas isi naskah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Linawati NM, Sukrama DM, Mertaniasih M. The Influence of *Euphorbia Milii* Flower Extract in the Activity of Th17 through IL-17 Secretion in *Mycobacterium tuberculosis* Infected Mice. *Int J Sci Res*. 2016;5(1):626-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.21275/v5i1.nov152758>
2. Linawati NM, Widhiartini IAA, Wandu IN, Dwija IBNP, Wiryawan IGS, Arijana IGK, et al. The Optimal Dose of *Euphorbia milii* Extracts in NKp46 Expression against Mice Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *J US-China Med Sci*. 2014;11(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.17265/1548-6648/2014.02.004>
3. Djumena E. Budidaya Mudah, Propolis Bisa Dipanen 3 Bulan. *Kompas*. 2013; Available from: <https://money.kompas.com/>

- [read/2013/04/15/08004970/budidaya.mudah.propolis.bisa.dipanen.3.bulan.2.](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.910)
4. Linawati M, Bagiada M. Pengaruh Propolis Terhadap Sekresi Interleukin-12 Pada Supernatan Kultur Makrofag Dari Penderita Tuberkulosis Paru Yang Diinfeksi Mycobacterium Tuberculosis. Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar; 2008.
 5. Pirmansyah D, Istiqomah N, Anwar MC. Aktivitas Antibakteri Ekstrak Bunga Kaktus Pakis Giwang (*Euphorbia milii*) terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus aureus*. *J Kesehatan Pena Med*. 2017;7(1):55–64.
 6. Groebner JL, Girón-Bravo MT, Rothberg ML, Adhikari R, Tuma DJ, Tuma PL. Alcohol-induced microtubule acetylation leads to the accumulation of large, immobile lipid droplets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019/08/02. 2019;317(4):G373–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373507>
 7. Alfonso AA, Mongan AE, Memah MF. Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *J e-Biomedik*. 2016;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.35790/ebm.4.1.2016.10862>
 8. Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kedokt*. 2016;43(2):148–54.
 9. Ayuningtyas N. Efek nefrotoksik pemberian ekstrak etanol 70% daun karamunting (*rhodomyrtus tomentosa (aiton) hassk.*) Terhadap kadar ureum dan kreatinin serum tikus galur wistar. Universitas Tanjungpura; 2015.
 10. Rumondor R, Komalig MR, Kamaluddin K. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Daun Leilem (*Clerodendrum minahasae*) terhadap Kadar Kreatinin, Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih (*Rattus novergicus*). *Bio-Edu J Pendidik Biol*. 2019;4(3):108–17.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution