

Disertasi

**EFEK PEMBERIAN FRAKSI BIOAKTIF *CINNAMOMUM BURMANII*
DLBS 2411 TERHADAP KADAR *B-CELL LYMPHOMA-2* (BCL-2)
PADA TIKUS JANTAN GALUR *SPRAGUE-DAWLEY*
MODEL FIBROSIS GINJAL**



Oleh
ELFIANI

Pembimbing
dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM
Dr.dr. Evi Lusiana, M. Biomed

PROGRAM STUDI
DOKTER SPESIALIS II ILMU PENYAKIT DALAM
BIDANG ILMU GINJAL HIPERTENSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025

HALAMAN PENGESAHAN

**EFEK PEMBERIAN FRAKSI BIOAKTIF *CINNAMOMUM BURMANII* DLBS
2411 TERHADAP KADAR *B-CELL LYMPHOMA-2* (BCL-2)
PADA TIKUS JANTAN GALUR *SPRAGUE-DOWLEY*
MODEL FIBROSIS GINJAL**

ELFIANI

Disetujui oleh:

PEMBIMBING I



dr. Novadian, SpPD, K-GH
NIP. 196911152000121002

PEMBIMBING II



Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed
NIP. 198607112015042004

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPECIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI**



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP. 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Elfiani

NIM : 04013782227004

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam Ginjal Hipertensi

Menyatakan bahwa naskah disertasi saya dengan judul:

"EFEK PEMBERIAN FRAKSI BIOAKTIF *CINNAMOMUM BURMANNII* DLBS 2411 TERHADAP KADAR *B-CELL LYMPHOMA-2* (BCL-2) PADA TIKUS JANTAN GALUR *SPRAGUE-DAWLEY* MODEL FIBROSIS GINJAL"

Penulis: Elfiani

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan bebas dari unsur plagiarism.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, Mei 2025

Yang membuat pernyataan,

Elfiani



ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN FRAKSI BIOAKTIF CINNAMOMUM BURMANII DLBS 2411 TERHADAP KADAR B-CELL LYMPHOMA-2 (BCL-2) PADA TIKUS JANTAN GALUR SPRAGUE-DAWLEY MODEL FIBROSIS GINJAL

Pendahuluan: Penyakit ginjal kronik atau *chronic kidney disease* (CKD) adalah penyakit ginjal bersifat progresif yang menyebabkan pembiayaan kesehatan yang besar. Proses fibrosis ginjal melibatkan berbagai mekanisme patofisiologis yang kompleks, termasuk proses apoptosis (program kematian sel). Salah satu parameter yang terlibat dalam regulasi *apoptosis* ini adalah protein *anti-apoptosis* yaitu **B-cell lymphoma-2 (BCL-2)**. Fibrosis ginjal yang progresif dan tidak dapat diatasi akan berlanjut mengakibatkan gangguan fungsi ginjal permanen sehingga memerlukan terapi penggantian ginjal (TPG). Oleh karena itu diperlukan strategi pengobatan yang lebih efektif. Salah satunya dengan penggunaan bahan alami, seperti *Cinnamomum Burmannii* (CB) yang memiliki potensi efek sebagai anti fibrosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian fraksi bioaktif CB DLBS 2411 terhadap perubahan kadar BCL-2 pada tikus model fibrosis ginjal.

Metode: Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorik dengan rancangan *pre-post test with control group design*. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* sebanyak 30 ekor yang dilakukan *Unilateral Ureteral Obstruction* (UUO) dan dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif dengan pemberian *methylprednisolone*, dan pemberian fraksi bioaktif CB DLBS 2411 dosis 50 mg/kgBB, 100mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Data kadar Ureum dan Kreatinin sebagai parameter standar serta BCL-2 diukur sebelum dan sesudah UUO, serta setelah perlakuan. Data yang diperoleh diolah menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Hasil: Model tikus fibrosis ginjal dengan UUO berhasil dibuat yang dapat dibuktikan dengan peningkatan kadar ureum, kreatinin, dan BCL-2. Pemberian fraksi bioaktif DLBS2411 *Cinnamomum burmannii* menyebabkan penurunan kadar BCL-2, meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik dibandingkan dengan kontrol negatif. Selain itu, DLBS2411 menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan metilprednisolon dalam menurunkan kadar kreatinin dan ureum, terutama pada dosis 200 mg/kgBB.

Kesimpulan: Pemberian fraksi bioaktif CB DLBS 2411 sama efeknya dengan *methylprednisolone* dalam menurunkan kadar BCL-2 sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan pada fibrosis ginjal dan alternatif pengganti terapi *methylprednisolone*

Kata kunci: *Cinnamomum Burmannii*, fibrosis ginjal, *Unilateral Ureteral Obstruction*, BCL-2.

ABSTRACT

EFFECT OF ADMINISTRATION OF BIOACTIVE FRACTION OF *CINNAMOMUM BURMANII* DLBS 2411 ON B-CELL LYMPHOMA-2 (BCL-2) LEVELS IN MALE *SPRAGUE DAWLEY* RATS WITH KIDNEY FIBROSIS MODEL

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a progressive kidney disorder that results in high healthcare costs. Renal fibrosis involves complex pathophysiological mechanisms, including apoptosis (programmed cell death). One of the key parameters regulating apoptosis is the anti-apoptotic protein B-cell lymphoma-2 (BCL-2). Progressive and unresolved renal fibrosis can lead to permanent kidney dysfunction, necessitating Renal Replacement Therapy (RRT). Therefore, more effective treatment strategies are needed, including the use of natural compounds such as *Cinnamomum burmanii* (CB), which has potential antifibrotic effects. This study aims to determine the effect of administering the bioactive fraction of CB DLBS 2411 on changes in BCL-2 levels in a rat model of kidney fibrosis.

Methods: This study was a laboratory-based experimental study with a pre-post test with a control group design. A total of 30 male Sprague-Dawley rats were subjected to Unilateral Ureteral Obstruction (UUO) and divided into five groups: a negative control group, a positive control group receiving methylprednisolone, and three treatment groups receiving CB DLBS 2411 bioactive fraction at doses of 50 mg/kgBW, 100 mg/kgBW, and 200 mg/kgBW. Urea and creatinine levels were measured as standard parameters, and BCL-2 levels were assessed before and after UUO, as well as after treatment. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

Results: The rat model of kidney fibrosis with UUO was successfully established, as evidenced by increased levels of urea, creatinine, and BCL-2. Administration of the bioactive fraction DLBS2411 from *Cinnamomum burmannii* resulted in a decrease in BCL-2 levels, although the difference was not statistically significant compared to the negative control. Additionally, DLBS2411 demonstrated effectiveness comparable to methylprednisolone in reducing creatinine and urea levels, particularly at a dose of 200 mg/kg BW.

Conclusion: The bioactive fraction of CB DLBS 2411 exhibited a similar effect to methylprednisolone in reducing BCL-2 levels, suggesting its potential as an adjunctive therapy for kidney fibrosis and as an alternative to methylprednisolone therapy.

Keywords: *Cinnamomum burmanii*, kidney fibrosis, Unilateral Ureteral Obstruction, BCL-2.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadirat Allah Subhanawa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis-2 (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Prof. Dr. dr. H. Muhammad Irsan Saleh, M.Biomed** atas kesempatan yang diberikan penulis sebagai peserta didik dalam Program Pendidikan Dokter Subspesialis-2 (Sp2) Ilmu penyakit Dalam Bidang Ginjal Hipertensi. Terimakasih juga penulis sampaikan kepada **Direktur Utama beserta seluruh Direksi dan Staff Kemenkes RS M. Hoesin Palembang** yang telah memberikan fasilitas dan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang.

Kepada **dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM** selaku pembimbing 1 dan **Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed** selaku pembimbing 2, penulis mengucapkan terimakasih atas waktu yang disediakan dalam membimbing, memberikan motivasi dan semangat, serta mencari solusi pada setiap permasalahan yang penulis hadapi mulai dari pembuatan proposal, saat pelaksanaan penelitian sampai penulisan disertasi ini, semoga Allah menjadikan semua itu sebagai amal jari'ah.

Pada dewan penguji **Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM, Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM, dan dr. Sudarto, SpPD, K-PMK, FINASIM**, penulis mengucapkan terimakasih atas penilaian yang diberikan, atas saran dan koreksi yang diberikan untuk membuat disertasi ini menjadi lebih baik.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Para Guru Besar di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/Kemenkes RS Dr. M. Hoesin Palembang:

Prof. dr. Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM

Prof. dr. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM

Prof. dr. Hermansyah, SpPD, K-R, FINASIM

Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM
sekaligus Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI.

Terimakasih telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terimakasih atas bimbingan ilmu dan akhlak, telah menjadi panutan dan inspirasi bagi kami selama menjalani masa pendidikan Sp2.

Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada yang terhormat **Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM**, selaku Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, serta salah satu tim penguji. Terimakasih

penulis ucapan atas kesempatan yang diberikan untuk belajar di bagian Ginjal Hipertensi, memberi motivasi dan bimbingan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat **Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM**, selaku Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/Kemenkes RS Dr. M. Hoesin Palembang periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis-2 (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular, penulis sampaikan ucapan terimakasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu dan nasehat, memotivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat **Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM**, selaku Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023-2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta ilmu yang diberikan selama penulis menjalani program pendidikan Dokter Subspesialis-2 Ilmu Penyakit Dalam.

Terkhusus penulis sampaikan penghormatan, penghargaan, dan rasa terimakasih yang tak terhingga kepada Staf pengajar **Divisi Ginjal Hipertensi FK UNSRI/Kemenkes RS M. Hoesin Palembang**, kepada :

- **dr. Ian Effendi, SpPD, K-GH, FINASIM**, terimakasih atas bimbingan dan ilmu yang telah diberikan selama penulis melaksanakan pendidikan.
- **Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM** yang telah mengayomi, membimbing dan memberikan ilmu, serta selalu memotivasi penulis selama menjalani pendidikan ini.
- **dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM**, terimakasih atas ilmu dan keterampilan yang telah diberikan, atas saran yang disampaikan dan dukungan yang diberikan pada penulis selama menjalani pendidikan Sp2 ini.
- **dr. Suprapti, SpPD, K-GH, FINASIM**, terimakasih atas ilmu yang diberikan, atas dukungan dan motivasi, serta bantuan selama penulis menjalani Pendidikan.

Untuk semua ilmu dan keterampilan dibidang Ginjal Hipertensi yang telah diberikan penulis sampaikan terimakasih, dan tentunya hal tersebut akan menjadi bekal penulis untuk memberikan pelayanan kepada masyarakat nantinya. Semoga semua ilmu dan keterampilan yang telah diberikan tersebut mendapat Berkah dan dibalas sebagai amal jari'ah dari Allah SWT, Amin YRA.

Selanjutnya penulis juga mengucapkan terimakasih kepada seluruh staf pengajar pada Program Pendidikan Dokter Subspesialis-2 Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/Kemenkes RS Dr. M. Hoesin Palembang:

- **Divisi Kardiologi** : Prof. dr. **Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM**; Dr. dr. **Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM** yang juga selaku Ketua Bagian

Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/Kemenkes RS Dr. M. Hoesin Palembang periode 2023-2027; dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, PhD; dr. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K- KV FINASIM; dr. **Imran Soleh**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Yudhie Tanta**, SpPD, K-KV

- **Divisi Gastroentero Hepatologi** : dr. **A. Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH FINASIM; dr. **Suyata**, SpPD, K- GEH, FINASIM; dr. **Muhammad Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Imam Suprianto**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, KGEH
- **Divisi Alergi Immunologi** : Prof. dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM; dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM yang juga Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp1); Dr. dr. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM
- **Divisi Endokrin Metabolik** : dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD FINASIM; Dr. dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM yang juga Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023-2027; dr. **Ratna Maila Dewi**, SpPD, K-EMD, FINASIM sekaligus sebagai Sekertaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/Kemenkes RS M.Hoesin Palembang
- **Divisi Hematologi Onkologi Medik** : dr. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. dr. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM; dr. **Erty Sundarita**, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, K-HOM; dr. **Mita Adriani**, SpPD, K-HOM
- **Divisi Pulmonologi** : dr. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. dr. **Joni Anwar**, SpP; dr. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM sekaligus ketua PAPDI Cabang Sumatera Selatan; dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM; FINASIM; dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP
- **Divisi Tropik Infeksi** : dr. **Rizky Perdana**, SpPD, K-PTI, FINASIM; dr. **Harun Hudari**, SpPD K-PTI, FINASIM; dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI; dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD, FINASIM
- **Divisi Reumatologi** : Prof. Dr. dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM; Prof. dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM
- **Divisi Geriatri** : Dr. dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-Ger FINASIM; dr. **Ridzqie Dibyantari**, SpPD, K-Ger

Terimakasih juga saya sampaikan kepada Bapak Direktur RSUD Raden Mattaher Jambi yang telah memberi izin dan kesempatan kepada saya untuk melanjutkan pendidikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis-2 (Sp2). Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada Dekan dan Staff Pengajar FKIK Universitas Jambi

terkhusus kepada dr. **Angelia Puspitasari M.Biomed dan Tengku M. Arief, M.biomed** atas bantuan dan support yang diberikan pada penulis. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Pimpinan dan seluruh staff Laboratorium iRatco IPB Dramaga, Bogor** yang telah banyak membantu dalam penelitian yang penulis laksanakan.

Kepada rekan seperjuangan Sp2 angkatan Juli 2022, dr. **Nelila Pasmah Fitriani Siregar**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Rizki Aliana Agustina**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Novandra Abdillah Pratama**, SpPD; dr. **M. Alif Fathur Rahman**, SpPD, K-PMK; dr. **Merylla FS**, SpPD, K-EMD, FINASIM, dan dr. **Rery TF Yuniarti**, SpPD, FINASIM. Terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan.

Tidak lupa terimakasih penulis sampaikan atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI kepada seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali dr. **Chairil Makky**, SpPD FINASIM, dr. **Edy Nur Rachman**, SpPD FINASIM, dr. **Eva Julita**, SpPD, FINASIM, dr. **Zulfikar Abadi**, SpPD, FINASIM, dr. **Eunike**, SpPD, dr. **Teguh Setiadi**, SpPD, FINASIM, dr. **Ety Febriyanti**, SpPD, FINASIM, dr. **Ninda Septia Yuspar**, SpPD, FINASIM, FINASIM, dr. **Rita Sriwulandari**, SpPD, FINASIM, dr. **Desy Hariyanti**, SpPD, FINASIM, dr. **A. Khaeril**, SpPD FINASIM, dr. **Zakky A**, SpPD, dr. **Wawan Kurniawan**, SpPD, dr. **Lian Lubis**, SpPD, FINASIM, dr. **Zainal Fahmi**, SpPD, FINASIM, dr. **Aprizal**, SpPD, FINASIM, dr. **A Fachri Indra P**, SpPD, FINASIM, dr. **Mohammad Topan**, SpPD FINASIM, dr. **Sartika Sadikin**, SpPD, FINASIM, dr. **Zulaika** SpPD, FINASIM, dr. **Nadia Karimah**, SpPD, FINASIM, dr. **Rostika**, SpPD, FINASIM, dr. **Ida Trikandiani**, SpPD, FINASIM, dan dr. **Anton Purnomo**, SpPD, FINASIM, termasuk rekan-rekan yang tengah menjalani pendidikan Fellowship.

Untuk kedua orang tua penulis, Papa tercinta **Almarhum Mawardi**, senantiasa doa dipanjatkan disertai rasa terimakasih yang teramat dalam dari penulis. Untuk mama tersayang **Mainetty**, terimakasih atas restu yang diberikan saat saya memutuskan untuk mengikuti pendidikan ini, juga atas cinta, doa, dan ridho yang telah engkau berikan sejak dari lahir sampai saat ini. Al Fatihah dan doa untuk Almarhum papa juga untuk Alm/Almh bapak & ibu mertua, semoga beliau semua Husnul Khotimah. Terimakasih untuk semua saudara kandung dan saudara ipar keluarga besar **Alm. Soehaily Qori** atas semangat yang disampaikan, kalian semua adalah orang-orang yang sangat luar biasa, semoga selalu dalam lindungan Allah SWT.

Terkhusus untuk suami tercinta **Dr. Ir. Gushairiyanto, Msi** terimakasih atas Ridha dan keikhlasannya, atas pengertian dan dorongan semangat yang diberikan kepada penulis dalam menjalani masa-masa pendidikan Sp-2 ini. Terimakasih untuk anak-anakku tersayang **dr. Namira Amanda G. S.Ked** dan **Jihan Talita Muchairi** atas pengertian dan keikhlasan menerima terengutnya waktu kebersamaan dengan kalian selama menyelesaikan pendidikan ini. Untuk semua itu mohon mama

dimaaf, dan ketahuilah bahwa kalian semua telah memberikan kekuatan yang luar biasa selama menempuh pendidikan ini.

Terakhir ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada tenaga kependidikan/seluruh staf **administrasi** dan **Tata usaha** Bagian Penyakit Dalam FK UNSRI/Kemenkes RS M.Hoesin Palembang, kepada para perawat **Instalasi Hemodialisis** atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan serta semua pihak yang terlibat yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Untuk itu semua penulis ucapkan terimakasih dan rasa hormat.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Kebaharuan Penelitian	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Fibrosis Ginjal.....	7
2.1.1 Epidemiologi Fibrosis Ginjal	7
2.1.2 Definisi Fibrosis Ginjal.....	8
2.1.3 Patofisiologi Fibrosis Ginjal	9
2.1.4 B-Cell Lymphoma-2 dan Proses Fibrosis Ginjal	13
2.1.5 Diagnosis Fibrosis Ginjal.....	15
2.2 Cinnamon Burmani/Kayu Manis	18
2.2.1 Taksonomi dan Morfologi	18
2.2.2 Kandungan Kimia Kulit Kayu Manis	21
2.2.3 Deskripsi	21
2.2.4 Mekanisme Kerja Kandungan Kimia pada Kulit Kayu Manis	22
2.3 Efek <i>Cinnamon Burmani</i> dalam Proses Apoptosis.....	25

2.4 Pengaruh <i>Cinnamon Burmani</i> terhadap Fibrosis Ginjal	29
2.5 Kerangka Teori	31
2.6 Kerangka Konsep	32
BAB 3. METODE PENELITIAN	33
3.1 Jenis Penelitian	33
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	33
3.3 Populasi dan Sampel	33
3.4 Variabel Penelitian	35
3.5 Cara Kerja	36
3.6 Definisi Operasional	39
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	40
3.8 Alur Kerja Penelitian	42
3.9 Etika Penelitian	43
3.10 Prosedur <i>Informed Consent</i>	44
BAB 4. HASIL PENELITIAN	45
4.1 Uji Normalitas dan Homogenitas	46
4.2 Kadar Ureum, Kreatinin dan BCL-2 pada Model UUO 7 Hari	50
4.3 Efek Fraksi Bioaktif pada Kadar Ureum, Kreatinin dan BCL-2	53
4.4 Uji Perbandingan Efektivitas dan Kesesuaian Fraksi Bioaktif	57
BAB 5. PEMBAHASAN	59
5.1 Pengaruh Perlakuan UUO pada Kadar Ureum, Kreatinin dan BCL-2	59
5.2 Efek Fraksi Bioaktif pada Kadar Ureum, Kreatinin dan BCL-2	63
5.3 Kandungan Fraksi Bioaktif yang Berperan	66
5.4 Kekuatan dan Keterbatasan Penelitian	68
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN	71
6.1 Kesimpulan	71
6.2 Saran	71
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Perbedaan ginjal normal dan fibrosis ginjal	8
Gambar 2.2	Gambaran mikroskopis fibrosis ginjal	9
Gambar 2.3	Derajat fibrosis	9
Gambar 2.4	Diagram faktor intrinsik dan ekstrinsik apoptosis	12
Gambar 2.5	Proses Apoptosis melibatkan BCL-2	13
Gambar 2.6	Struktur Molekul <i>B-Cell Lymphoma-2</i>	13
Gambar 2.7	Gambaran histopatologi Fibrosis Ginjal berbagai Pewarnaan..	16
Gambar 2.8	Tumbuhan Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>).....	18
Gambar 2.9	Akar Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmanii</i>)	19
Gambar 2.10	Batang Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>).....	19
Gambar 2.11	Daun Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>).....	20
Gambar 2.12	Kulit Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>)	21
Gambar 2.13	Reaksi Kimia pada Flavonoid	23
Gambar 2.14	Polifenol dan perannya dalam disfungsi mitokondria ginjal.....	28
Gambar 4.1	Boxplot kadar ureum sebelum dan sesudah UUO	51
Gambar 4.2	Boxplot kadar kreatinin sebelum dan sesudah UUO	52
Gambar 4.3	Boxplot kadar BCL-2 sebelum dan sesudah UUO	53
Gambar 4.4	Boxplot kadar ureum sebelum dan sesudah pemberian senyawa bioaktif.....	54
Gambar 4.5	Boxplot kadar kreatinin sebelum dan sesudah pemberian senyawa bioaktif.....	55
Gambar 4.6	Boxplot kadar BCL-2 sebelum dan sesudah pemberian senyawa bioaktif.....	56
Gambar 5.1	Visualisasi ginjal pada tikus yang direperfusi dan tidak direperfusi	60
Gambar 5.2	Hasil pemeriksaan jaringan ginjal pada tikus normal dan diberi perlakuan UUO	61

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	<i>Animal equivalent dose calculation-based body surface area</i>	37
Tabel 3.2	Definisi operasional	39
Tabel 4.1	Uji Normalitas Kadar BCL-2.....	46
Tabel 4.2	Uji Homogenitas Kadar BCL-2	47
Tabel 4.3	Uji Normalitas Kadar Ureum.....	47
Tabel 4.4	Uji Homogenitas Kadar Ureum	48
Tabel 4.5	Uji Normalitas Kadar Kreatinin.....	48
Tabel 4.6	Uji Homogenitas Kadar Kreatinin	49
Tabel 4.7	Kadar ureum sebelum dan setelah UUO.....	50
Tabel 4.8	Kadar kreatinin sebelum dan setelah UUO.....	51
Tabel 4.9	Kadar BCL-2 sebelum dan setelah UUO.....	52
Tabel 4.10	Selisih kadar ureum sebelum dan setelah pemberian fraksi bioaktif	54
Tabel 4.11	Selisih kadar kreatinin sebelum dan setelah pemberian fraksi bioaktif	55
Tabel 4.12	Selisih kadar BCL-2 sebelum dan setelah pemberian fraksi bioaktif	56
Tabel 4.13	Efektivitas fraksi bioaktif terhadap kadar BCL-2.....	57
Tabel 4.14	Kesesuaian dosis fraksi bioaktif terhadap kadar BCL-2 menurut uji <i>Post-Hoc Tukey HSD</i>	58

DAFTAR SINGKATAN / ISTILAH

AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BAX	: <i>BCL-2 Associated X Protein</i>
BCL-2	: <i>B-Cell Lymphoma-2</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
CK	: <i>Creatinine Kinase</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease-Mineralokortikoid Bone Disease</i>
CRP	: <i>C-Reaktif Protein</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPPH	: <i>Difenil-2 Pikril Hidrazil</i>
ECM	: <i>Extra Cellular Matrix</i>
ELISA	: <i>Enzyme linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
FDA	: <i>Food And Drug Administration</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
IFN γ	: <i>InterFeron gamma</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Proteinase-1</i>
MDA	: <i>Malondialdehida</i>
MMP-2	: <i>Matrix Metallo Proteinase-2</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NRF2	: <i>Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2</i>
PGE-2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronis</i>
PI3K	: <i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SMA	: <i>Smooth Muscle Actin</i>
SPSS	: <i>Statiscal Package for the Social Sciences</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TPG	: <i>Terapi Pengganti Ginjal</i>
UPLC-MS	: <i>Ultra-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
USG	: <i>Ultra Sonografi</i>
UUO	: <i>Unilateral Ureteral Obstruction</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia dan hal tersebut menunjukkan peningkatan selama 2 dekade terakhir adalah Penyakit Ginjal Kronis (PGK) atau *Chronic Kidney Disease (CKD)*. Penyakit ginjal ini bersifat progresif yang mempengaruhi lebih dari 10 persen populasi umum di seluruh dunia. Pada tahun 2017, prevalensi CKD berkisar 697,5 juta jiwa yang tersebar di berbagai belahan dunia. Sepertiga dari kasus CKD terdapat di Tiongkok dan India, sedangkan untuk Amerika Serikat berkisar 11,5% kasus CKD. Di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 prevalensi CKD adalah 3,8 permil, meningkat sebesar 2 permil dari tahun 2013. Bagi negara berpendapatan rendah dan menengah ini merupakan pembiayaan kesehatan yang besar. Fibrosis ginjal terjadi melalui berbagai mekanisme dan merupakan salah satu proses awal terjadinya PGK. Proses ini bersifat progresif dan kelainan yang terjadi bila tidak teratasi dapat berlanjut mengakibatkan gangguan fungsi ginjal permanen yang disebut ESRD (*End Stage Renal Disease*). Kondisi ESRD ini akhirnya memerlukan Terapi Pengganti Ginjal (TPG).^{1,2,3}

Gambaran histopatologis fibrosis ginjal adalah proses penyembuhan luka yang menyebabkan akumulasi matrik ekstraseluler atau ECM (*Extra Cellular Matrixs*) berlebihan bersifat progresif. Proses fibrosis dapat digambarkan. Adanya regenerasi jaringan merupakan respon fisiologis akibat terjadinya cedera, namun jika terjadi berlebihan akan menimbulkan dampak patologis. Fibrogenesis kronis menginduksi peralihan jaringan yang mengalami cedera menjadi fibrosis melalui peningkatan jumlah dan aktivitas ECM sehingga menyebabkan kerusakan parenkim normal dan mengganggu fungsi organ.⁴

Proses fibrosis ginjal melibatkan berbagai mekanisme patofisiologis yang kompleks, termasuk proses apoptosis (program kematian sel), peradangan/inflamasi, dan stres oksidatif. Ketiga mekanisme tersebut berperan dalam perubahan struktur dan gangguan fungsi ginjal. *B-cell lymphoma-2 (BCL-2)* adalah protein anti-apoptosis, merupakan salah satu parameter yang terlibat dalam

regulasi apoptosis ini. Peran protein BCL-2 penting dalam menghambat jalur kematian sel (apoptosis) yang dipicu oleh berbagai stimulus patologis.

B-cell lymphoma-2 adalah gen yang mengkode protein anti-apoptosis berfungsi untuk mencegah kematian sel yang tidak terprogram. *Disregulasi* BCL-2 dan protein pro-apoptosis seperti BAX dapat menyebabkan peningkatan apoptosis sel-sel ginjal. Inflamasi dan stres oksidatif juga dapat menyebabkan perubahan dalam ekspresi protein ini, dimana terjadi peningkatan BAX dan penurunan BCL-2 yang memicu kematian sel-sel ginjal. Sebaliknya dalam konteks fibrosis ginjal, peningkatan ekspresi BCL-2 dapat berkontribusi pada ketahanan sel fibroblast terhadap apoptosis. Penelitian menunjukkan bahwa fibroblast yang terisolasi dari jaringan fibrotik memiliki tingkat BCL-2 lebih tinggi, hal ini menunjukkan resistensi sel ini terhadap apoptosis. Hal ini menunjukkan bahwa BCL-2 memainkan peran ganda dalam proses apoptosis sel ginjal yang mengalami fibrosis. *B-cell lymphoma-2* melindungi sel ginjal dari kematian (apoptosis), tetapi peningkatan ekspresinya pada sel yang alami fibrosis justru menyebabkan akumulasi sel fibroblast yang berkontribusi terhadap akumulasi ECM (*Extra Cellular Matrix*) sehingga memperburuk fibrosis ginjal dan berakhir dengan gangguan/disfungsi ginjal. Proses inflamasi yang terjadi melibatkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α (*Tumor Necrosis Alpha*) dan stres oksidatif yang diukur dengan peningkatan produk oksidatif seperti *malondialdehida* (MDA), dimana kedua kondisi ini turut berkontribusi dalam perburukan dan peningkatan terjadinya fibrosis ginjal. Apoptosis sel ginjal yang tidak terkontrol dapat mempercepat kehilangan *nefron*, dan adanya peradangan kronis serta stres oksidatif meningkatkan kerusakan jaringan ginjal yang tersisa sehingga mempercepat progresifitas fibrosis ginjal.⁵

Saat ini, terapi pada CKD hanya mengandalkan terapi penggantian ginjal, yang berdampak serius pada kualitas hidup, sehingga pencarian strategi pengobatan CKD yang lebih baik menjadi pusat penelitian saat ini.⁵ Pengobatan menggunakan bahan alami dan turunannya telah dianggap sebagai salah satu sumber penting untuk penelitian dan pengembangan obat. Faktanya sudah 441 bahan alami dan turunannya telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan klinis sejak tahun 1981 (Newman, 2020). Berdasarkan penelitian terkait *fibrosis* ginjal, diketahui terdapat beberapa bahan alami telah dikonfirmasi dapat

memperlambat proses *fibrosis* ginjal, melindungi struktur ginjal dan meningkatkan kembali fungsi ginjal. Bahan herbal yang dapat menjadi pilihan dalam terapi *fibrosis* ginjal adalah bahan herbal yang mengandung senyawa *flavonoid*, *phenols*, *stanin*, *alkaloid*, *saponin*, *cinamaldehyde*, dan atau *terpenoid*. Hal itu disebabkan oleh sifat anti inflamasi, anti oksidan, dan anti fibrotik/anti apoptosis yang dimiliki oleh senyawa-senyawa metabolik tersebut.^{6,7}

Salah satu bahan alami yang memiliki efek tersebut antara lain *cinnamon* atau kayu manis. Penelitian terdahulu menemukan bahwa dalam ekstrak *cinnamon* terdapat beberapa senyawa aktif yang telah teridentifikasi memiliki efek anti-apoptosis. Kandungan dari ekstrak kayu manis yang mempengaruhi *fibrosis* ginjal melalui aktivitas anti-apoptosis itu antara lain zat *polifenol*, *eugenol*, *cynnamaldehyde*, *cinnamic acid*, *kaemferol*. Ekstrak kayu manis dari beberapa penelitian juga memiliki efek sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. Sebuah penelitian memberikan *cinnamomum burmanii* pada tikus model *Reperfusion Ischemic*, penelitian tersebut mendapatkan adanya potensi *cinnamomum burmanii* tersebut dalam menurunkan kadar ureum. Penurunan kadar ureum yang terjadi pada penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan dari progresifitas *fibrosis* ginjal. Zat bioaktif yang terkandung dalam kayu manis atau *cinnamon*, antara lain senyawa seperti *cinnamaldehyde*, *polifenol*, *eugenol*, *cinnamic acid*, dan *kaemferol* itulah yang diperkirakan menghambat progresifitas *fibrosis* ginjal pada pemberian *cinnamon*. Namun, penelitian biomolekuler dan seluler tentang potensi efek terapeutik *cinnamon* terhadap progresifitas *fibrosis* ginjal masih sangat terbatas.^{8,9}

Redacid merupakan merk dagang yang telah dimanfaatkan untuk pengobatan oleh PT Dextra Medica. Produk obat tersebut berasal dari ekstrak *cinnamomum burmanii* dengan memanfaatkan efek anti inflamasi, anti oksidan, dan anti apoptosis dari senyawa yang terkandung dalam *cinnamon*. Melalui metode ekstraksi dan *macerasi* yang dilakukan pada *cinnamomum burmanii* diperoleh biofraksi DLBS 2411. Penggunaan dan penelitian mengenai biofraksi DLBS 2411 oleh PT Dextra Medica untuk sementara ini baru berfokus untuk mengatasi peningkatan asam lambung. Hal ini dikarenakan kandungan fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 ini mempunyai efek sebagai penghambat H⁺/K⁺ ATPase, selain sebagai efek anti inflamasi. Penelitian secara biomolekuler

dan seluler mengenai efek anti-fibrosis dari penggunaan fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 terutama melalui mekanisme anti-apoptosis belum dilakukan. Fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 diduga terlibat dalam mempengaruhi proses terjadinya kerusakan struktur ginjal sebagai penyebab gagal ginjal melalui mekanisme *apoptosis*, inflamasi, dan stress oksidatif. Uji preklinik mengenai efek penggunaan fraksi bioaktif *Cinnamomum burmanii* DLBS 2411 terhadap kadar BCL-2 sebagai parameter anti-apoptosis pada proses fibrosis ginjal belum pernah dilakukan sejauh studi literatur yang telah dilakukan peneliti. Fraksi bioaktif *Cinnamomum burmanii* DLBS 2411 berasal dari ekstraksi kayu manis merupakan salah satu jenis tanaman rempah yang banyak di Indonesia. Tanaman ini banyak terdapat di wilayah Kerinci Provinsi Jambi dengan kualitas terbaik. Kayu manis atau *cinnamon* sendiri sering digunakan oleh masyarakat dalam bahan makanan dan minuman sehari-hari yang tentunya ada manfaat tertentu yang perlu di eksplorasi lebih lanjut. Dengan mengusung kearifan lokal yaitu penggunaan kayu manis untuk mencegah perburukan proses fibrosis ginjal menjadi latar belakang penelitian ini.

Penelitian ini merupakan studi preklinik *in-vivo* dimana peneliti ingin mengetahui **“Efek Pemberian Fraksi Bioaktif *Cinnamomum Burmanii* DLBS 2411 Terhadap Kadar *B-Cell Lymphoma-2* (BCL-2) Sebagai Parameter Anti Apoptosis pada Tikus Putih Jantan Galur *Sprague-dawley* Model Fibrosis Ginjal”**.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada efek pemberian *Fraksi Bioaktif Cinnamomum burmannii* DLBS 2411 terhadap kadar *B-Cell Lymphoma-2* (BCL-2) pada tikus model fibrosis ginjal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efek pemberian fraksi bioaktif *Cinnamomum burmanii* DLBS 2411 terhadap kadar BCL-2 sebagai parameter anti-apoptosis pada tikus putih jantan galur *Sprague-dawley* model fibrosis ginjal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar BCL-2 pada tikus putih jantan galur *Sprague-dawley* model fibrosis ginjal.
2. Mengetahui perubahan kadar BCL-2 pada tikus putih jantan galur *Sprague-dawley* model fibrosis ginjal setelah pemberian tiga dosis yaitu 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411.
3. Menganalisis efek pemberian dosis fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 yang paling berpengaruh terhadap kadar BCL-2 pada tikus putih jantan galur *Sprague-dawley* model fibrosis ginjal.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Model fibrosis ginjal mampu menaikkan kadar BCL-2 pada tikus putih jantan galur *Sprague-dawley* model fibrosis ginjal.
2. Terdapat penurunan kadar BCL-2 setelah pemberian ekstrak bioaktif *Cinnamon Burmanii* DLBS 2411 dan *methylprednisolon* pada tikus putih jantan galur *Sprague Dowley* model fibrosis ginjal.
3. Terdapat perbedaan kadar BCL-2 pada antar dosis fraksi bioaktif *Cinnamomum burmanii* DLBS 2411 pada tikus putih jantan galur *Sprague Dowley* model fibrosis ginjal.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah:

– **Praktisi:**

Mengetahui efek pemberian fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 terhadap kadar BCL-2 sebagai anti apoptosis pada kejadian fibrosis ginjal.

– **Klinisi / Ilmu pengetahuan:**

Menjadi dasar ilmiah untuk penelitian dibidang nefrologi tentang efek dari pemberian fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 terhadap kadar BCL-2 sebagai parameter anti apoptosis pada proses fibrosis

ginjal. Pada penelitian ini juga akan didapat kadar BCL-2 sebagai parameter anti-apoptosis pada kejadian fibrosis ginjal.

– **Sosial:**

Memberikan penjelasan dan bukti ilmiah pada masyarakat bahwa penggunaan tanaman herbal terutama kayu manis atau *cinnamon* mempunyai efek terapeutik pada kasus penyakit ginjal.

1.5. Kebaharuan Penelitian

Kebaharuan pada penelitian ini adalah mengetahui kadar BCL-2 sebagai biomarker anti apoptosis pada proses fibrosis ginjal. Selain itu diketahui efek lain dari pemberian fraksi bioaktif *cinnamomum burmanii* DLBS 2411 (*Redacid®*) yaitu pada fibrosis ginjal yang diharapkan nantinya secara klinis dapat dimanfaatkan sebagai *add on therapy* pada fibrosis ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hustrini NM, Susalit E, Rotmans JI. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease in Indonesia: An analysis of the National Basic Health Survey 2018. *J Glob Health* 2022;12:04074. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9559178/pdf/jogh-12-04074.pdf>
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12(1):7-11 <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
3. Hung, P. H., Hsu, Y. C., Chen, T. H., & Lin, C. L. Recent advances in diabetic kidney diseases: From kidney injury to kidney fibrosis. In *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. 2021;22:21 <https://doi.org/10.3390/ijms222111857>
4. Barinotti, A., Radin, M., Cecchi, I., Foddai, S. G., Rubini, E., Roccatello, D., & Sciascia, S. Serum Biomarkers of fibrosis ginjal: A Systematic Review. In *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI. 2022; 23 (22) <https://doi.org/10.3390/ijms232214139>
5. Peter EC, Guillaume L, Andreas S, Jerry MA. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014;15:49–63
6. Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Universitas Sriwijaya Food Chem*. 2019;29(9):124-125
7. Zhou, Z., Qiao, Y., Zhao, Y., Chen, X., Li, J., Zhang, H., Lan, Q., & Yang, B. Natural products: potential drugs for the treatment of fibrosis ginjal. In *Chinese Medicine (United Kingdom)* BioMed Central Ltd. 2022;17 (1) <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00646-z>
8. Rao, P. and Gan, S. Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. (642942). 2014:1-12.
9. Lusiana, E., Tamzil, N. S., & Oktarina, D. The Efficacy of Cinnamon Extract (*Cinnamomum burmannii*) on Reducing Staging Acute Kidney Injury in Ischemia Reperfusion (IR) Model. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research*. 2022 <https://doi.org/10.32539/bsm.v5i2.203>
10. Wang C, Li SW, Zhong X, et al. An update on renal fibrosis: from mechanisms to therapeutic strategies with a focus on extracellular vesicles. *Kidney Res Clin Pract*. 2023;42(2):174-187
11. Moeller MJ, Kramann R, et al. New Aspects of Kidney Fibrosis-From Mechanisms of Injury to Modulation of Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:814497.
12. Cho MH. Renal fibrosis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(7):735–40.
13. Schnaper HW, Kopp JB. [Frontiers in Bioscience 8, e68-86, January 1, 2003] RENAL FIBROSIS H. William Schnaper and Jeffrey B. Kopp. 2003;68–86.
14. Hewitson TD. Fibrosis in the kidney: Is a problem shared a problem halved? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(SUPPL.1):1–5.
15. Panizo S, Martínez-Arias L, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):1–19.

16. Humphreys BD. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annu Rev Physiol.* 2018;80:309–26.
17. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, et al. Regulated cell death pathways in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(5):281-299
18. Portilla D. Apoptosis, fibrosis and senescence. *Nephron Clin Pract.* 2014;127(1-4):65-9
19. Ho J. The regulation of apoptosis in kidney development: implications for nephron number and pattern? *Front Pediatr.* 2014;2:128
20. Reiss AB, Jacob B, Zubair A, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Clin Med.* 2024;13(7):1881
21. Hadi A, Campbell MS, Hassani B, et al. The Effect of Cinnamon Supplementation on Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2020;36:10-16
22. ITIS Standard Report Page: Jasminum [Internet]. Available from: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=32964#null
23. Idris H, Mayura E. Teknologi Budidaya Dan Pasca Panen Kayu Manis. Kementerian Pertanian, Balai Penelit Tanam Rempah dan Obat. 2019;1.
24. Rani RE, Nefertiti EP, Handajani F, Kedokteran F, Hang U. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kayu Manis terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Parasetamol Effect of Giving Cinnamon Extract on Kidney Histopathology in Male White Rats Induced by Paracetamol. 2021;2071(September):142–53.
25. Sari A, Mangunsong S. Efek Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L.) terhadap Penurunan Kadar Serum Asam Urat dan Ureum pada Tikus Putih. *Mutiara Med.* 2014;14(1):93–9.
26. Kenta YS. Uji Efek Ekstrak Daun Ungu Terhadap Kadar Kreatinin Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin. *J Mandala Pharmacon Indones.* 2019;5(02):74–80.
27. Schnaper HW, Kopp JB. [Frontiers in Bioscience 8, e68-86, January 1, 2003] RENAL FIBROSIS H. William Schnaper and Jeffrey B. Kopp. 2003;68–86.
28. Tuaputimain S, Lestari E, Sukeksi A. Perbedaan Kadar Dan Sesudah Aktivitas Fisik. 2020;4:47–51.
29. Karimi G, Khoei A, Omid A, Kalantari M, Babaei J, Taghiabadi E, et al. Protective effect of aqueous and ethanolic extracts of *Portulaca oleracea* against cisplatin induced nephrotoxicity. *Iran J Basic Med Sci.* 2010;13(2 SPRING):31–5.
30. Ezz-Din D, Gabry MS, Farrag ARH, Abdel Moneim AE. Physiological and histological impact of *Azadirachta indica* (neem) leaves extract in a rat model of cisplatin-induced hepato and nephrotoxicity. *J Med Plant Res.* 2011;5(23):5499–506.
31. Nematbakhsh M, Hajhashemi V, Ghannadi A, Talebi A, Nikahd M. Protective effects of the *Morus alba* L. Leaf extracts on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat. *Res Pharm Sci.* 2013;8(2):71–7.
32. Walean M, Rumondor R, Maliangkay HP. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Batang Pakoba (*Syzygium* sp) Terhadap Gambaran

- Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang Diinduksi Etilen Glikol. *Chem Prog.* 2018;11(1).
33. Elekofehinti OO, Adanlawo IG, Saliu JA, Sodehinde SA. Saponins from *Solanum anguivi* fruits exhibit hypolipidemic potential in *rattus norvegicus*. *Der Pharm Lett.* 2012;4(3):811–4.
 34. Moreira LSG, Brum ISDC, de Vargas Reis DCM, et al. Cinnamon: an aromatic condiment applicable to chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2023;42(1):4-26
 35. Mesole SB, Alfred OO, Yusuf U, et al. Apoptotic Inducement of Neuronal Cells by Aluminium Chloride and the Neuroprotective Effect of Eugenol in Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;
 36. Ashkar F, Bhullar KS, Wu J. The Effect of Polyphenols on Kidney Disease: Targeting Mitochondria. *Nutrients.* 2022;14(15):3115
 37. Lexy Rizal Trisnawan. Hepatoprotektif Ekstrak Kulit Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Formalin. Skripsi thesis. 2020: Universitas Airlangga
 38. Noor MR; Bachtiar A, et al. Penetapan Model Hewan untuk Penyakit Ginjal: Unilateral Ureteral Obstruction Establishment of Animal Model for Kidney Diseases: Unilateral Ureteral Obstruction. 2020: FK UI
 39. Arfian Nur. Unilateral Ureteral Obstruction UUO (online). Diakses 10 Mei 2024. Diunduh dari URL: <https://lab-anat.fk.ugm.ac.id/2020/09/29/unilateral-ureteral-obstruction-uuo/>
 40. Martínez-Klimova E, Aparicio-Trejo OE, Tapia E, Pedraza-Chaverri J. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments. *Biomolecules.* 2019;9(4)
 41. Nair AB, Jacob s. A Simple Practice Guide for Dose Conversion Between Animals and Human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy.* 2016 Mar;7(2):27
 42. Newman DJ, Cragg GM. (2020). Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.*;83(3):770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
 43. Susanto A, Putranto W, Dewi R, Purwanto B. Unilateral ureteral obstruction as a model of kidney fibrosis and increasing of systolic blood pressure in mice. *Indonesian Journal of Kidney and Hypertension.* 2019;2(3). <https://doi.org/10.32867/inakidney.v2i3.34>.
 44. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009;75:1145-1152. doi:10.1038/ki.2009.86.
 45. Ucero AC, Benito-Martin A, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ramos AM, et al. Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:765-776. doi:10.1007/s11255-013-0520-1.
 46. Guo YC, Zhang M, Wang FX, Pei GC, Sun F, Zhang Y, et al. Macrophages regulate unilateral ureteral obstruction-induced renal lymphangiogenesis through C-C motif chemokine receptor 2-dependent phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mechanistic target of rapamycin signaling and hypoxia-inducible factor-1 α /vascular endo. *Am J Pathol.* 2017;187(8):1736-1749.

- doi:10.1016/j.ajpath.2017.04.007.
47. Arifianto D, Adji D, Sutrisno B, Rickiawan N. Renal histopathology, blood urea nitrogen and creatinine levels of rats with unilateral ureteral obstruction. 2020.
 48. Figueroa SM, Lozano M, Lobos C, Hennrikus MT, Gonzalez AA, Amador CA. Upregulation of cortical renin and downregulation of medullary (pro)renin receptor in unilateral ureteral obstruction. *Front Pharmacol*. 2019. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2019.01314>.
 49. Rosenzweig B, Pinthus JH, Kleinmann N, Joffe E, Erlich T, Fridman E, et al. The relative contribution of urine extravasation to elevate plasma creatinine levels in acute unilateral ureteral obstruction. *CUAJ*. 2015. <https://doi.org/10.5489/CUAJ.2804>.
 50. Stefanska A, Eng D, Kaverina N, Pippin J, Gross K, Duffield J, et al. Cells of renin lineage express hypoxia-inducible factor 2 α following experimental ureteral obstruction. *BMC Nephrol*. 2016;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0216-0>.
 51. Morisada N, Nomura M, Nishii H, Furuno Y, Sakanashi M, Sabanai K, et al. Complete disruption of all nitric oxide synthase genes causes markedly accelerated renal lesion formation following unilateral ureteral obstruction in mice in vivo. *J Pharmacol Sci*. 2010;114(4):379-389. <https://doi.org/10.1254/jphs.10143fp>.
 52. Hosseini S, Shahraki S, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shafei M, Sadeghnia H, Soukhtanloo M, et al. Thymoquinone alleviates renal interstitial fibrosis and kidney dysfunction in rats with unilateral ureteral obstruction. *Phytother Res*. 2019;33(8):2023-2033. <https://doi.org/10.1002/ptr.6376>.
 53. Wardani H. Nursing care for Mrs. H who has chronic renal failure with hypervolemia nursing problems in the Bougenville room general hospital Dr. H. Koesnadi Bondowoso. *D Nurs Health J*. 2023;4(2):52-60. <https://doi.org/10.61595/dnursing.v4i2.700>.
 54. Gupta A, Akki A, Wang Y, Leppo M, Chacko V, Foster D, et al. Creatine kinase-mediated improvement of function in failing mouse hearts provides causal evidence the failing heart is energy starved. *J Clin Invest*. 2012;122(1):291-302. <https://doi.org/10.1172/jci57426>.
 55. Zervou S, Whittington H, Russell A, Lygate C. Augmentation of creatine in the heart. *Mini Rev Med Chem*. 2015;16(1):19-28. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150722102151>.
 56. Bottomley P, Panjath G, Lai S, Hirsch G, Wu K, Najjar S, et al. Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK flux) predict clinical heart failure events and death. *Sci Transl Med*. 2013;5(215). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007328>.
 57. Bottomley P, Wu K, Gerstenblith G, Schulman S, Steinberg A, Weiss R. Reduced myocardial creatine kinase flux in human myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(14):1918-1924. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.823187>.
 58. Cohn R, Roth K. Hyperammonemia, bane of the brain. *Clin Pediatr*. 2004;43(8):683-689. <https://doi.org/10.1177/000992280404300801>.
 59. Schütz Y. Protein turnover, ureagenesis and gluconeogenesis. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011;81(23):101-107. <https://doi.org/10.1024/0300->

9831/a000064.

60. Qian J, Zou Y, Rahman J, Lu J, Massion P. Synergy between phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway and bcl-xl in the control of apoptosis in adenocarcinoma cells of the lung. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(1):101-109. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-08-0973>.
61. Sandau K, Brüne B. Up-regulation of bcl-2 by redox signals in glomerular mesangial cells. *Cell Death Differ.* 2000;7(1):118-25. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400615>.
62. Li Y, Zhang S, Geng J, Hu X. Curcumin inhibits human non-small cell lung cancer a549 cell proliferation through regulation of bcl-2/bax and cytochrome c. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(8):4599-602. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.8.4599>.
63. Zhou M, Zhang Q, Zhao J, Liao M, Wen S, Yang M. Phosphorylation of bcl-2 plays an important role in glycochenodeoxycholate-induced survival and chemoresistance in hcc. *Oncol Rep.* 2017;38(3):1742-50. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5830>.
64. Brumatti G, Salmanidis M, Kok C, Bilardi R, Sandow J, Silke N, et al. Hoxa9 regulated bcl-2 expression mediates survival of myeloid progenitors and the severity of hoxa9-dependent leukemia. *Oncotarget.* 2013;4(11):1933-47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1306>.
65. Limana F, Urbanek K, Chimenti S, Quaini F, Leri A, Kajstura J, et al. bcl-2 overexpression promotes myocyte proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(9):6257-62. <https://doi.org/10.1073/pnas.092672899>.
66. Pan J, Chang Q, Wang X, Son Y, Liu J, Zhang Z, et al. Activation of akt/gsk3 β and akt/bcl-2 signaling pathways in nickel-transformed beas-2b cells. *Int J Oncol.* 2011. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1157>.
67. Pugazhenth S, Nesterova A, Jambal P, Audesirk G, Kern M, Cabell L, et al. Oxidative stress-mediated down-regulation of bcl-2 promoter in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2003;84(5):982-96. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01606.x>.
68. Lusiana E, Tamzil NS, Oktarina D. Efficacy of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) extract to decrease serum creatinine in acute kidney injury induced male Wistar rats. <https://doi.org/10.32539/BSM.V3I4.101>.
69. Lusiana E, Theodorus T, Parisa N, Fatmawati F, Pratama MI. The effectiveness of cinnamon extract (*Cinnamomum burmannii*) in reducing ureum level in male *Rattus norvegicus* Unilateral Ureteral Obstruction (UUO) model. *Sriwijaya J Med.* 2022. <https://doi.org/10.32539/sjm.v5i1.112>.
70. Caserta S, Genovese C, Cicero N, Gangemi S, Allegra A. The anti-cancer effect of cinnamon aqueous extract: A focus on hematological malignancies. *Life (Basel).* 2023;13:1176. <https://doi.org/10.3390/life13051176>.
71. Kubatka P, Kello M, Kajo K, Samec M, Jašek K, Výbohová D, et al. Chemopreventive and therapeutic efficacy of *Cinnamomum zeylanicum* L. bark in experimental breast carcinoma: Mechanistic in vivo and in vitro analyses. *Molecules.* 2020;25(6):1399. <https://doi.org/10.3390/molecules25061399>.
72. Xu Y, Shi-wei R, Wu X, Chen H, Zheng K, Fu B. Autophagy and apoptosis

- in tubular cells following unilateral ureteral obstruction are associated with mitochondrial oxidative stress. *Int J Mol Med*. 2013;31(3):628-36. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1232>.
73. Sulistiyowati I, Yunus J, Ratna sari DC, Arfian N. Upregulation of p16, Bax and Bcl-2 mRNA Expression Associated with Epithelial Apoptosis and Myofibroblast Proliferation in Kidney Fibrosis. *Malays J Med Sci*. 2020 Apr 30;27(2):37-44.
 74. Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic patients in the UK: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabet Med*. 2010;27(10):1159-67. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03079.x>.
 75. Kwon HK, Hwang JS, So JS, et al. Correction to: Cinnamon extract induces tumor cell death through inhibition of NFκB and AP1. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1113. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6342-5>.
 76. El-Baz YG, Moustafa A, Ali MA, El-Desoky GE, Wabaidur SM, Faisal MM. An analysis of the toxicity, antioxidant, and anti-cancer activity of cinnamon silver nanoparticles in comparison with extracts and fractions of *Cinnamomum cassia* at normal and cancer cell levels. *Nanomaterials (Basel)*. 2023;13(5):945. <https://doi.org/10.3390/nano13050945>.
 77. Maalouly G, Martin CM, Baz Y, Saliba Y, Baramili AM, Fares N. Antioxidant and anti-apoptotic neuroprotective effects of cinnamon in imiquimod-induced lupus. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(7):880. <https://doi.org/10.3390/antiox13070880>.
 78. Zahra M. Flavonoids: Antioxidant powerhouses and their role in nanomedicine. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(8):922. <https://doi.org/10.3390/antiox13080922>.
 79. Arif M. Phytochemical analysis of curry leaf extract (*Murraya koenigii* L.) as a potential animal feed and medicinal ingredient. *Pharmacogn J*. 2024;16(2):471-7. <https://doi.org/10.5530/pj.2024.16.75>.
 80. Badmus J, Ekpo O, Rautenbach F, Marnewick J, Hussein A, Hiss D. Isolation and antioxidant activity of flavonoids from *Holarrhena floribunda* (G. Don) leaves. *Acta Biochim Pol*. 2016;63(2). https://doi.org/10.18388/abp.2015_1178.
 81. Ghozzi I. Relationship between the structure of the flavone C-glycosides of linseed (*Linum usitatissimum* L.) and their antioxidant activity. *Molecules*. 2024;29(24):5829. <https://doi.org/10.3390/molecules29245829>.
 82. Zhang Q, Cheng G, Qiu H, Zhu L, Ren Z, Zhao W, et al. The p53-inducible gene 3 involved in flavonoid-induced cytotoxicity through the reactive oxygen species-mediated mitochondrial apoptotic pathway in human hepatoma cells. *Food Funct*. 2015;6(5):1518-25. <https://doi.org/10.1039/c5fo00142k>.
 83. Liu C, Wang Y, Xie S, Zhou Y, Ren X, Li X, et al. Liquiritigenin induces mitochondria-mediated apoptosis via cytochrome c release and caspases activation in hela cells. *Phytother Res*. 2011;25(2):277-83. <https://doi.org/10.1002/ptr.3259>.
 84. Qarani W. Antioxidant and antiaging activity of *Cinnamomum burmannii* and *Michelia champaca* extract and combinations. *Narra J*. 2023;3(2):e111.

- <https://doi.org/10.52225/narra.v3i2.111>.
85. Kim D, Kwon D, Kim M, Kim H, Lee Y, Park S, et al. The involvement of endoplasmic reticulum stress in flavonoid-induced protection on cardiac cell death caused by ischaemia/reperfusion. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(2):197-204. <https://doi.org/10.1211/jpp.62.02.0007>.
 86. Xie J, Ling Y, Xiao L, Li S, Chenxing G, Zhong S. The effect of serum carrying total flavonoids of *Rhizoma Drynariae* on the proliferation and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;21(3). <https://doi.org/10.26717/bjstr.2019.21.003595>.
 87. Al-Dhubiab B. Pharmaceutical applications and phytochemical profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacogn Rev*. 2012;6(12):125. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.99946>.
 88. Wang X, Wang D, Zhao Y. Effect and mechanism of resveratrol on the apoptosis of lung adenocarcinoma cell line A549. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):527-31. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0696-3>.
 89. An J, Lv J, Li A, Qiao J, Fang L, Li Z, et al. Constitutive expression of Bcl-2 induces epithelial-mesenchymal transition in mammary epithelial cells. *BMC Cancer*. 2015;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1485-5>.
 90. Wang S, Ma K, Chen L, Zhu H, Liang S, Liu M, et al. TAZ promotes cell growth and inhibits celastrol-induced cell apoptosis. *Biosci Rep*. 2016;36(5). <https://doi.org/10.1042/bsr20160135>.
 91. Xia Q, Liu C, Xia Z. N-acetylcysteine ameliorates contrast-induced kidney injury in rats with unilateral hydronephrosis. *Mol Med Rep*. 2017. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8122>.