

**PENGARUH EKSTRAK PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIO*)
TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN 6* (IL-6), *TUMOR NECROSING*
FACTOR α (TNF- α), *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B* (NF- κ B) DAN
FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF23) PADA TIKUS MODEL
GAGAL GINJAL**

***THE EFFECT OF PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIO*) EXTRACT
TO *INTERLEUKIN 6* (IL-6), *TUMOR NECROSING FACTOR α* (TNF- α),
NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B) AND *FIBROBLAST GROWTH*
FACTOR 23 (FGF23) LEVEL ON RENAL FAILURE MODEL RAT***

Oleh :
Mohammad Rudiansyah
NPM. 130130150504

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar Doktor Ilmu Kedokteran
Pada Universitas Padjadjaran
Dengan wibawa Rektor Universitas Padjadjaran
Prof. Dr. Rina Indiasuti, SE, M.SIE
Sesuai dengan Keputusan Senat Komisi I / Guru Besar Universitas
Dipertahankan pada tanggal 18 Februari 2020
Di Universitas Padjadjaran



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2020**

**PENGARUH EKSTRAK PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIO*)
TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN 6* (IL-6), *TUMOR NECROSING*
FACTOR α (TNF- α), *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B* (NF- κ B) DAN
FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF23) PADA TIKUS MODEL
GAGAL GINJAL**

***THE EFFECT OF PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIO*) EXTRACT
TO *INTERLEUKIN 6* (IL-6), *TUMOR NECROSING FACTOR α* (TNF- α),
NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B) AND *FIBROBLAST GROWTH*
FACTOR 23 (FGF23) LEVEL ON RENAL FAILURE MODEL RAT***

Oleh :
Mohammad Rudiansyah
NPM. 130130150504

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar Doktor Ilmu Kedokteran
Pada Universitas Padjadjaran
Dengan wibawa Rektor Universitas Padjadjaran
Prof. Dr. Rina Indiatuti, SE, M.SIE
Sesuai dengan Keputusan Senat Komisi I / Guru Besar Universitas
Dipertahankan pada tanggal 18 Februari 2020
Di Universitas Padjadjaran



**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS PADJADJARAN
BANDUNG
2020**

PENGARUH EKSTRAK PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIO*) TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-6 (IL-6)*, *TUMOR NECROSING FACTOR- α (TNF- α)*, *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B)* DAN *FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF23)* PADA TIKUS MODEL GAGAL GINJAL

THE EFFECT OF PASAK BUMI (*EURYCOMA LONGIFOLIO*) EXTRACT TO *INTERLEUKIN-6 (IL-6)*, *TUMOR NECROSING FACTOR- α (TNF- α)*, *NUCLEAR FACTOR-KAPPA B (NF- κ B)* AND *FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF23)* LEVEL ON RENAL FAILURE MODEL RAT

Oleh :
Mohammad Rudiansyah
NPM. 130130150504

DISERTASI

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
guna memperoleh gelar Doktor dalam Ilmu Kedokteran ini,
telah disetujui oleh Tim Promotor pada tanggal
seperti tertera di bawah ini

Bandung, 18 Februari 2020

Menyetujui:



Prof. Dr. Dedi Rachmadi, dr., Sp.A(K), MKes.
KETUA TIM PROMOTOR



Dr. Ria Bandiara, dr., SpPD-KGH
ANGGOTA TIM PROMOTOR



Dr. Leonardo Lubis, dr., M.Kes, AIFO
ANGGOTA TIM PROMOTOR

DALIL-DALIL

1. Pasak Bumi mempunyai efek antiinflamasi dengan penurunan kadar IL-6 dan TNF- α pada penyakit ginjal kronik.
2. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) sebagai penanda fibrosis ginjal tidak dapat ditekan oleh Pasak Bumi.
3. Penatalaksanaan PGK harus komprehensif dalam rangka menurunkan morbiditas dan mortalitas karena progresivitasnya yang cepat maka harus didasari pengetahuan ilmu dasar yang kuat untuk mencegahnya.
4. Hipertensi harus dikendalikan karena dapat sebagai pembunuh diam-diam (*the silent killer*).
5. Ilmu Kedokteran saat ini berkembang maka pendidikan untuk dokter umum tidak mungkin hanya diberikan oleh satu bagian tapi harus kolaborasi dengan berbagai bidang lain seperti hipertensi.
6. Seorang yang berilmu harus diikuti dengan akhlak yang baik agar ilmu tersebut digunakan secara benar dan untuk kebaikan serta harus diamankan.
7. Seorang manusia tidak pernah luput dari kesalahan, yang terpenting adalah selalu memperbaiki kesalahan yang ada bukan merenungi kesalahan yang telah terjadi.

PERNYATAAN

Dengan ini Saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, Disertasi ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor), dari Universitas Padjadjaran maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing/Tim Promotor.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Karya tulis ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada - RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dengan Ref. No. KE/FK/0800/EC/2019.
5. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Bandung, 18 Februari 2020

Yang membuat pernyataan,



(Mohammad Rudiansyah)
NPM. 130130150504

ABSTRAK

Prevalensi Penyakit ginjal kronis (PGK) yang tinggi masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Progresivitas PGK disebabkan oleh proses inflamasi dan ekspresi *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23). Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia*) merupakan bahan alami yang memiliki potensi anti inflamasi, yang ditandai penurunan kadar *Interleukin 6* (IL-6), *Tumor Necrosing Factor α* (TNF- α) dan *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- κ B). Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* terhadap kadar IL-6, TNF- α , NF- κ B dan FGF23.

Penelitian eksperimental, di Laboratorium Farmakologi dan Terapi, Laboratorium Patologi Klinik, Laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FKKMK) dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta. Subjek penelitian adalah 20 ekor tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) strain asli berumur 10-14 minggu (200-250 gr). Tikus Wistar dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kontrol sehat (K), 5/6 nefrektomi 2 minggu kemudian dikorbankan (NK), 5/6 nefrektomi diikuti tanpa pemberian ekstrak (N0) dan 5/6 nefrektomi dengan pemberian ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* dosis 32,5 mg/kg berat badan (NX). Uji statistik menggunakan Uji T tidak berpasangan dan Mann Whitney U, ANOVA, post-hoc LSD, korelasi Pearson, Analisis Rank Spearman, korelasi multivariat dan regresi linear. Kemaknaan bila $p < 0,05$. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FKKMK UGM-RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dengan Ref. No. KE/FK/0800/EC/2019.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna pada kelompok NK dibanding K kadar IL-6 ($p=0,760$) dan TNF- α ($p=0,377$), tidak ada perubahan kadar NF- κ B ($p=0,904$) dan peningkatan bermakna FGF23 ($p=0,003$). Pada kelompok NX dibanding NK terjadi penurunan tidak bermakna kadar Albuminuria, Kreatinin, IL-6 dan TNF- α ($p > 0,05$), peningkatan tidak bermakna volume urin, kadar Ureum dan NF- κ B dan FGF23 ($p > 0,05$), kecuali berat badan tikus bermakna ($p=0,001$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-6, TNF- α , NF- κ B dan FGF23 ($p > 0,05$) antara kelompok N0 dan NX. Tidak terdapat korelasi bermakna antara IL-6, TNF- α dan NF- κ B dengan FGF23 pada kelompok N0 ($r^2 = 0,403$; $p=0,874$) dan NX ($r^2 = 0,907$; $p=0,383$).

Simpulan penelitian ini adalah Pasak Bumi memiliki potensi sebagai antiinflamasi namun belum mampu menurunkan ekspresi FGF23 sebagai penanda progresivitas pada tikus model gagal ginjal teknik 5/6 nefrektomi.

Kata kunci: tikus model gagal ginjal, 5/6 nefrektomi, IL-6, TNF- α , NF- κ B, FGF23, Pasak Bumi, *Eurycoma longifolia*, *eurycomanone*

ABSTRACT

The high prevalence of chronic kidney disease (CKD) is still a health problem in Indonesia. The progression of CKD is caused by the inflammatory process and expression of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). *Pasak Bumi* (*Eurycoma longifolia*) is a natural material that has anti-inflammatory potential, which is marked by decreased levels of Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosing Factor α (TNF- α) and Nuclear Factor-Kappa B (NF- κ B). The aim of this study was to analyze the effect of eurycomanone standardized *eurycomanone* extracts on IL-6, TNF- α , NF- κ B, and FGF23 levels.

This was an experimental study, in the Pharmacology and Therapy Laboratory, Clinical Pathology Laboratory, Integrated Research Laboratory of the Faculty of Medicine, Public Health and Nursing (FKKMK) and the Anatomy Pathology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University Yogyakarta. Subjects were 20 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) aged 10-14 weeks (200-250 gr) of the original strain. Wistar rats were divided into 4 groups, healthy control (K), 5/6 nephrectomy 2 weeks later sacrificed (NK), 5/6 nephrectomy followed by not given (N0) and 5/6 nephrectomy were given standardized *eurycomanone Pasak Bumi* extract 32.5 mg/kg body weight (NX). Statistical tests using unpaired T-test and Mann Whitney U, ANOVA, post-hoc LSD, Pearson correlation, Spearman Rank Analysis, multivariate correlation, and linear regression. Significance when $p < 0.05$. This research has approved by the Health and Medical Research Ethics Committee FKKMK UGM-RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, with Ref. No. KE/FK/0800/EC/2019.

The results showed that there was no significant difference in the NK group compared with K in IL-6 ($p = 0.760$) and TNF- α ($p = 0.377$) levels, there was no change in NF- κ B levels ($p = 0.916$) and a significant increase in FGF23 level ($p = 0.003$). In the NX compared to NK group, there was no significant decrease in Albuminuria, Creatinine, IL-6 and TNF- α level ($p > 0.05$), no significant increase in urine volume, Ureum and NF- κ B and FGF23 level ($p > 0,05$), except for significant rat weight ($p = 0.003$). There was no significant difference in IL-6, TNF- α , NF- κ B and FGF23 levels ($p > 0.05$) between N0 and NX group. There was no significant correlation between IL-6, TNF- α and NF- κ B with FGF23 in the N0 ($r^2 = 0.403$; $p = 0.874$) and NX group ($r^2 = 0.907$; $p = 0.383$).

This study concluded that *Pasak Bumi* has potential as an anti-inflammatory but has not been able to reduce the expression of FGF23 as a marker of progression in renal failure rat model by 5/6 nephrectomy techniques.

Keywords: renal failure rat model, 5/6 nephrectomy, IL-6, TNF- α , NF- κ B, FGF23, *Pasak Bumi*, *Eurycoma longifolia*, *eurycomanone*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi 'alamiin, dengan segala kerendahan hati dan puji syukur yang mendalam Penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas anugrah, nikmat, sehat, rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan kepada Penulis sehingga dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul "Pengaruh Ekstrak Pasak Bumi (*Eurycoma Longifolia*) terhadap kadar *Interleukin 6* (IL-6), *Tumor Necrosing Factor α* (TNF- α), *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- κ B) dan *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) pada Tikus Model Gagal Ginjal", disusun untuk memenuhi salah syarat penyelesaian program pendidikan doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung.

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan penyakit kronis yang sampai saat ini mempunyai prevalensi cukup tinggi di dunia. Salah satu faktor yang berhubungan erat dengan penyebab progresivitas PGK adalah peningkatan kadar *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23). Kadar FGF23 sangat dipengaruhi proses inflamasi. Proses inflamasi mempercepat progresivitas PGK. Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia*) merupakan bahan alami khas terdapat di Indonesia dan juga Malaysia atau beberapa negara Asia lainnya. Pasak Bumi mempunyai efek anti inflamasi, yang ditandai penurunan kadar *Interleukin 6* (IL-6), *Tumor Necrosing Factor α* (TNF- α) dan *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- κ B). Tujuan penelitian ini menilai perbedaan kadar IL-6, TNF- α , NF- κ B dan FGF23 yang tidak dan diberikan ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* serta korelasi antara IL-6, TNF- α dan NF- κ B dengan ekspresi FGF23 pada tikus model gagal ginjal.

Penelitian ini menggunakan metoda eksperimental, di Laboratorium Farmakologi dan Terapi, Laboratorium Patologi Klinik, laboratorium Riset Terpadu Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan (FKKMK) dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta. Subjek penelitian adalah tikus Wistar berumur sekitar 10-14 minggu (200-250 gr) dari strain asli yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi FKKMK UGM Yogyakarta. Subjek terbagi dalam 4 kelompok yaitu kontrol sehat (K), 5/6 nefrektomi 2 minggu kemudian dikorbankan (NK), 5/6 nefrektomi diikuti tidak diberi (N0) dan 5/6 nefrektomi diberi ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* dosis 32,5 mg/kg berat badan (NX).

Hasil Penelitian terdapat 20 subjek sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat peningkatan bermakna kadar Ureum dan Kreatinin pada tikus model gagal ginjal dengan teknik 5/6 nefrektomi yang menunjukkan keberhasilan pemodelan tikus gagal ginjal kronik. Terdapat peningkatan bermakna kadar FGF23 pada tikus model gagal ginjal dibanding kontrol yang menunjukkan proses fibrosis dan progresi penyakit ginjal sudah terjadi sejak awal. Terdapat efek ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* terhadap inflamasi dengan kecenderungan penurunan kadar IL-6 dan TNF- α dari serum tikus model gagal ginjal 5/6 nefrektomi tapi belum bermakna. Tidak terdapat efek menurunkan dari ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* terhadap NF- κ B dan FGF23 dari serum tikus model gagal ginjal 5/6 nefrektomi, tapi malah meningkat. Ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* hanya terbukti menurunkan inflamasi tapi tidak menekan FGF23, hal ini karena sudah terjadi glomerulosklerosis luas.

Saat ini diperlukan modalitas untuk memperlambat atau menekan progresivitas PGK agar dapat mencegah komplikasi-komplikasi yang buruk. Pemberian Pasak Bumi pada penelitian ini tidak menjadi pilihan dalam menekan progresivitas melalui jalur inflamasi tapi masih mungkin ada efek pada keadaan gagal ginjal yang masih tahap awal. Pasak Bumi tampak menekan penanda inflamasi IL-6 dan TNF- α , tapi tidak mampu menekan kadar FGF23. Pembuktian Pasak Bumi sebagai modalitas yang mampu memperlambat progresivitas PGK masih perlu diuji lagi dengan subjek PGK tahap awal.

Penulis menghaturkan sembah sujud dan doa tulus kepada kedua orang tua tercinta Ibunda Hj. Rr. Ragan dan Ayahanda H. Mohammad Hanafiah, dr., (almarhum) yang dengan tulus selalu mendoakan, membesarkan, mendidik, membimbing dan menjadi guru pertama dan utama selama kehidupan Penulis. Juga kepada Mertua, Tonycely Runtuwene (Papi Siong) dan Els Runtulalo (Mami Noni) yang selalu mendoakan, menyemangati dan nasehat-nasehat. Beliau-beliau semua mengajarkan kepada Penulis cara bersyukur, berikhtiar dan mandiri dalam menjalani hidup, selalu mengingatkan Penulis akan keseimbangan dunia dan akhirat. Tiada yang dapat membalas semua pengorbanan Beliau berdua bagi Penulis sebagai anak-anaknya kecuali Allah SWT yang akan membalas dan menjaga. Insya Allah, tempat termulia bagi keduanya di sisi-Mu Ya Rabb, Ya Allah. Aamiin YRA.

Yang paling utama Istri tercinta Hj. Lily Runtuwene, dr., SpS., dan anak-anak tercinta Penulis yaitu Mohammad Agung Raihan Rudiansyah, Syafina Dwiayu Ardelia Rudiansyah, Denisa Hening Lailqadar Rudiansyah dan Nur Muhammad Faisal Ghani,

yang penuh kesabaran dan kasih sayang selalu mendoakan, penyemangat, menjadi cahaya dan energi bagi Penulis hingga akhirnya mampu menyelesaikan disertasi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyusunan disertasi ini terlaksana berkat dorongan dan bantuan yang berharga dari semua pihak yang telah banyak memberi masukan, bimbingan dan mengoreksi.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. med. Tri Hanggono Achmad, dr. selaku Rektor Universitas Padjadjaran sebelumnya, Prof. Dr. Rina Indrastuti, M.SIE, selaku Rektor Universitas Padjadjaran saat ini,
2. Dr. Yoni Fuadah Syukriani, dr., Sp.F., M.Si., DFM selaku Dekan FK UNPAD periode sebelumnya dan Dr. Med. Setiawan, dr., AIFM selaku Dekan FK UNPAD saat ini, atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan selama Penulis menjalani pendidikan di Program Doktor Ilmu Kedokteran FK UNPAD.
3. Prof. Dr. Dedi Rachmadi, dr., Sp.A(K), M.Kes., selaku Ketua Program Studi Program Doktor Ilmu Kedokteran FK UNPAD periode sebelumnya dan Herry Herman, dr., Sp.OT., Ph.D, selaku Ketua Program Studi Program Doktor Ilmu Kedokteran FK UNPAD saat ini.
4. Tim Promotor yaitu Prof. Dr. Dedi Rachmadi, dr., Sp.A(K), M.Kes., selaku Ketua Tim Promotor, Dr. Ria Bandiara, dr., Sp.PD-KGH dan Dr. Leonardo Lubis, dr., M.Kes, AIFO, selaku anggota Tim Promotor, atas waktu luang, bimbingan dan dorongan yang telah diberikan selama Penulis menempuh pendidikan hingga

menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini dalam memenuhi syarat menempuh ujian di Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran FK UNPAD,

5. Prof. Dr. Rully MA Roesli, dr., Sp.PD-KGH, Dr. Reiva Farah Dwiyana, dr., Sp.KK (K), M.Kes., dan Dwi Aris Agung Nugrahaningsih, dr., MSc., PhD., selaku Tim Penelaah dan Penguji yang telah memberikan koreksi, masukan dan perbaikan yang berharga dalam menyelesaikan disertasi ini, khususnya Prof. Rully, selalu memberikan nasehat-nasehat kehidupan dan sudah menjadi Bapak sendiri bagi Penulis dan untuk Dwi Aris Anggrehani, dr., Ph.D, yang banyak membantu dalam pelaksanaan penelitian di FKMK UGM Yogyakarta,
6. Prof. Dr. Johannes C. Mose, dr., Sp.OG(K), sebagai representasi Guru Besar penguji disertasi ini yang banyak memberi masukan dan semangat,
7. Bu Ida, Bu Yana dan Pak Tatang di Sekretariat Program Studi Program Doktor Ilmu Kedokteran FK UNPAD atas bantuannya selama ini yang sangat berharga.
8. Dr. Ika Puspita Sari, S.Si., M.Si., Apt., dosen Fakultas Farmasi FK UGM yang banyak membantu Penulis memberikan ilmunya dan khususnya penyediaan bahan ekstrak Pasak Bumi terstandar *eurycomanone* dari Java Plant,
9. Kepala Departemen dan Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada (FKMK UGM) Yogyakarta, Kepala Laboratorium Patologi Klinik FKMK UGM, dr. Nana, SpPK, Kepala Laboratorium Riset Terpadu FKMK UGM dan Kepala Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan UGM atas perkenan dan dukungan yang berharga dalam pelaksanaan penelitian ini,

10. Rektor Universitas Lambung Mangkurat, Prof. Dr. H. Sutarto Hadi, M.Si., M.Sc.; Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Prof. Dr. Zairin Noor Ilmi, dr., MM, Sp.OT.(K-Spine), FICS.; Direktur RSUD Ulin Banjarmasin, Hj. Suciati, dr., M.Kes.; Kepala KSM Ilmu Penyakit Dalam FK ULM/RSUD Ulin Banjarmasin, H. Abimanyu, dr., Sp.PD-KGEH, beserta seluruh jajarannya atas perkenan melanjutkan pendidikan ini dan seluruh rekan-rekan dosen FK ULM dan Departemen IPD FK ULM/RSUD Ulin Banjarmasin, serta Kepala Instalasi Hemodialisis RSUD Ulin Banjarmasin beserta seluruh dokter, perawat dan pegawainya, Direktur RS Islam Banjarmasin beserta seluruh stafnya, atas dorongan semangatnya,
11. Para Guru Penulis sejak TK, SD, SMP, SMA, S1, S2, Sp1 IPD sampai Sp2 Ginjal dan Hipertensi di FK UNPAD dan RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung, Prof. Enday Sukandar, dr., Sp.PD-KGH (almarhum); Prof. Dr. Rachmat Soelaeman, dr., Sp.PD-KGH; Prof. Dr. Rully MA Roesli, dr., Sp.PD-KGH; Dr. Abdul Hadi Martakusumah, dr., Sp.PD-KGH; Rubin Surachno Gondodiputro, dr., Sp.PD-KGH; Dr. Ria Bandiara, dr., Sp.PD-KGH; Dr. Rudi Supriyadi, dr., M.Kes., Sp.PD-KGH; Afiatin, dr., Sp.PD-KGH & Lilik Sukesu, dr., Sp.PD-KGH, KIC., beserta seluruh staf IPD RSUP Dr Hasan Sadikin Bandung, yang telah mencurahkan semua tenaga, waktu dan ilmu kepada Penulis hingga akhirnya sampai di jenjang pendidikan ini,
12. Para Dosen di Program Doktorat FK UNPAD yang telah banyak memberikan ilmu-ilmu selama Penulis menjalani pendidikan di Program Doktorat FK UNPAD,

13. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp.PD-KGH, dari Solo yang telah meluangkan waktu dan ilmu untuk menambah wawasan tentang imunologi,
14. Dr. Atma Gunawan, dr., Sp.PD-KGH; Nursamsu, Dr. dr., Sp.PD-KGH; Achmad Rifai, dr., Sp.PD; Etik Mertianti, dr., M.Kes., Sp.PD; dan Mirza Zaka Pratama, dr., MBiomed., tim Malang yang banyak membantu selama pendidikan khususnya pemilihan model tikus gagal ginjal,
15. Seluruh teman-teman seangkatan S3 Februari 2016 yang tetap saling menyemangati, membantu dan berbagi, terima kasih atas kebersamaan selama ini semoga tali shilaturrahim kita tetap terjaga,
16. Sahabat-sahabat Sp2 Ginjal dan Hipertensi RSHS/FKUP (Abah Lukman, Uda Rayen, Abang Wizhar, Kang Dede, Ading Astried, Mas Djoko dan Ading Enita), yang selalu menyemangati Penulis tetap jalan terus pendidikan ini,
17. Direktur dan seluruh jajarannya RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, selama pendidikan ini banyak membantu,
18. Direktur dan seluruh jajarannya RSKG Ny. Habibie Bandung, Qania Mufliani, dr., Rusma Hidayati, Nina E, dr., dll. yang selama Penulis pendidikan juga banyak membantu dan diperkenankan ikut bekerja di RS ini,
19. Ketua PB IDI, Daeng M. Faqih, dr., SH, MH beserta seluruh Pengurus PB IDI, juga seluruh Pengurus IDI Wilayah Kalimantan Selatan beserta semua IDI Cabangnya, atas semangat tetap melanjutkan sekolah,
20. Ketua PB PERNEFRI (Perhimpunan Nefrologi Indonesia), Aida Lydia, dr., Sp.PD-KGH, PhD., juga Ketua PERNEFRI Korwil Jawa Timur & Kalimantan, Pranawa,

dr., Sp.PD-KGH, beserta seluruh anggota Pernefri yang turut menyemangati penulis menyelesaikan studi ini,

21. Lintang Prava Azza, Apt., yang sangat banyak sekali membantu Penulis selama penelitian di FKMK UGM Yogyakarta, semoga sukses juga S2 nya lulus dengan nilai tertinggi,
22. Mas Suroso, Mas Nur, Mbak Rena, drh. Nungki Fatimatuzzahra, di Laboratorium Farmakologi dan Terapi serta Mbak Fatin di Laboratorium Riset Terpadu FKMK UGM Yogyakarta, yang telah membantu jalannya penelitian ini,
23. Bernadet Maria Sanjaya, dr., dan Hendra Wana Nur'amin, dr., M.Sc., yang banyak membantu Penulis selama pendidikan ini,
24. Ustadz Dr. H. Abdul Rochim al Audah, S.Ag., M.Ag, sahabat Penulis yang selalu mendampingi, berbagi suka dan duka serta selalu memberi semangat dan doa, bersama-sama menempuh S3 ini meski berbeda jurusan,
25. Guru-guru Penulis Abah KH Husin Naparin, Lc, M.A. (Ketua MUI Prov. Kalsel), pengganti orang tua dan selalu mendoakan, Guru KH Juhran Erpan (Pendiri Ponpes Ushulluddin Tambak Anyar Martapura), selalu mendoakan dan Ustadz KH Abu Sangkan (Shalat Center Indonesia Jakarta), selalu membangkitkan semangat,
26. Abah Pangeran Gusti Rusdi Effendi, pendiri Banjarmasin Post, yang selalu mendukung tetap lanjut studi dan pengganti Abah bagi Penulis,
27. Direktur dan dokter-dokter beserta seluruh pegawai di Klinik Spesialis Rafisa Dahlia & Klinik Pratama Rafisa Sei Andai Banjarmasin, yang selalu mendukung dan memberi semangat sampai selesai studi ini,

28. Semua kakak-kakak tersayang Penulis, Prof. H. M. Handry Imansyah, SE, MAM., PhD & Hj. Lelyana Istiati, SE; Dra. Hj. Henny Hendriyati & Drs. H. Subagiyono; Ir. Hj. Elly Liestyani, MP & Ir. H. Eddy Hasby, MP; Ir. H. Bambang Herry Susanto, MSi., MAPPI (Cert.) & Roswita Ferawati; seluruh ponakan-ponakan dan cucu-cucu semua yang selalu menguatkan, menyemangati dan mendoakan,
29. Semua adik-adik ipar tersayang Penulis, Yulita Runtuwene, dr., Sp. OG., & Edmond Brando Polii, dr., Sp.M.; dan Elysa Runtuwene, dr., & Christian Langelo, SE., yang selalu memberi semangat dan mendoakan,
30. Motor Honda Legenda Penulis yang penuh Legenda dan telah menelorkan 1 orang Konsultan Ginjal dan Hipertensi, 1 orang Doktor Hukum Islam dan 1 orang Doktor Ilmu Kedokteran, kau telah berjasa menghantarkan mereka-mereka ini,
31. Semua pihak yang tidak bisa Penulis sebutkan satu persatu, Kang Dedi Kost Pondok Asri, Kang Gorengan, Aki Bubur Ayam, dll.

Kunci hidup sukses yang utama adalah tawadhu, wasta iinu bish shobri wash sholah.. Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolong mu.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Aamiin Yaa Rabbal Alamin.

Bandung, 18 Februari 2020

Mohammad Rudiansyah
Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, DAN HIPOTESIS.	8
2.1 Kajian Pustaka	8
2.1.1 Penyakit Ginjal Kronis	8
2.1.1.1 Inflamasi pada Penyakit Ginjal Kronis	10
2.1.1.2 Penyebab dan Kemungkinan Akibat Inflamasi Penyakit Ginjal Kronis	20

2.1.2 Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23).....	22
2.1.2.1 Fibroblast Growth Factor 23 dan Anti Inflamasi	24
2.1.3 Pasak Bumi	25
2.1.3.1 Pasak Bumi sebagai Anti Inflamasi.....	32
2.2 Kerangka Pemikiran.....	34
2.3 Premis.....	40
2.4 Hipotesis.....	41
BAB III SUBJEK DAN METODE PENELITIAN	42
3.1 Subjek Penelitian.....	42
3.1.1 Populasi Penelitian.....	42
3.1.2 Subjek Penelitian	42
3.1.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	42
3.1.4 Jumlah Sampel.....	43
3.2 Tempat Penelitian.....	44
3.3 Metode Penelitian.....	45
3.3.1 Rancangan Penelitian.....	45
3.3.2 Identifikasi Variabel Penelitian	45
3.3.3 Definisi Operasional Penelitian	46
3.3.4 Alur Penelitian	47
3.4 Cara Pemeriksaan.....	50
3.4.1 Bahan Penelitian	50
3.4.2 Alat Penelitian	50
3.4.3 Cara Kerja	51

3.4.4 Pemeriksaan Kadar Ureum	57
3.4.5 Pemeriksaan Kadar Kreatinin	57
3.4.6 Pemeriksaan <i>Interleukin-6</i> (IL-6)	57
3.4.7 Pemeriksaan <i>Tumor Necrosing Factor α</i> (TNF- α)	59
3.4.8 Pemeriksaan <i>Nuclear Factor Kappa β</i> (NF- $\kappa\beta$)	60
3.4.9 Pemeriksaan <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> (FGF 23).....	61
3.5 Pengolahan dan Analisis Data.....	63
3.5.1 Pengolahan Data	63
3.5.2 Analisis Data.....	63
3.6 Aspek Etik Penelitian.....	64
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	65
4.1 Hasil Penelitian	65
4.1.1 Tikus Model Gagal Ginjal	65
4.1.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Pasak Bumi Terhadap Tikus Model Gagal Ginjal	69
4.3 Korelasi Penanda Inflamasi.....	71
4.4 Pengujian Hipotesis.....	74
4.5 Pembahasan.....	77
4.5.1 Hewan Model Gagal Ginjal	79
4.5.2 Perbedaan Kadar IL-6 dan TNF- α Terhadap Pemeriksaan Pasak Bumi...	82
4.5.3 Perbedaan Kadar NF- $\kappa\beta$ Terhadap Pemeriksaan Pasak Bumi.....	84
4.5.4 Perbedaan Kadar FGF23 Terhadap Pemeriksaan Pasak Bumi.....	86
4.5.5 Korelasi antara IL-6, TNF- α , dan NF- $\kappa\beta$ dengan FGF23	88

4.6 Keterbatasan Penelitian.....	91
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	92
5.1 Simpulan	92
5.1.1 Simpulan Umum.....	92
5.1.2 Simpulan Khusus	93
5.2 Saran	94
5.2.1 Saran Akademik.....	94
5.2.2 Saran Praktis	95
DAFTAR PUSTAKA	96
LAMPIRAN	