

**EKSTRAK BULBUS (UMBI) BAWANG DAYAK
(*Eleutherine americana* L. Merr.)
MENURUNKAN SKORING ADESI INTRA ABDOMINAL
PASCA LAPAROSKOPI
(melalui mekanisme modulasi inflamasi, modulasi stres oksidatif dan
stabilisator sel mast)**

DISERTASI



Oleh

**Hery Poerwosusanta
NIM. 137070100011002**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
MINAT BIOMEDIK
PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**

**EKSTRAK BULBUS (UMBI) BAWANG DAYAK
(*Eleutherine americana* L. Merr.)
MENURUNKAN SKORING ADESI INTRA ABDOMINAL
PASCA LAPAROSKOPI
(melalui mekanisme modulasi inflamasi, modulasi stres oksidatif dan
stabilisator sel mast)**

DISERTASI



Nama : Hery Poewosusanta
NIM : 137070100011002
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Minat : Biomedik

Menyetujui
KOMISI PEMBIMBING

Ketua,

Prof. Dr.dr. Edi Widjajanto, MS., SpPK(K)
Promotor

Anggota 1

Anggota 2

Dr.dr. Karyono Mintaroem, SpPA
Ko-Promotor 1

Prof.Dr.dr. Zairin Noor, SpOT(K). MM. FICS
Ko-Promotor 2

JUDUL DISERTASI

**EKSTRAK BULBUS (UMBI) BAWANG DAYAK
(*Eleutherine americana L. Merr.*)
MENURUNKAN SKORING ADESI INTRA ABDOMINAL
PASCA LAPAROSKOPI
(Melalui mekanisme modulasi inflamasi, modulasi stres oksidatif dan
stabilisator sel mast)**

Nama : Hery Poerwosusanta
NIM : 137070100011002
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Minat : Biomedik

KOMISI PEMBIMBING

Promotor : Prof. Dr.dr. Edi Widjajanto, MS., SpPK(K)
Ko-Promotor 1 : Dr.dr. Karyono Mintaroem, SpPA
Ko-Promotor 2 : Prof.Dr.dr. Zairin Noor, SpOT(K). MM. FICS

TIM PENGUJI

Penguji 1 : Prof. dr. Moch. Aris Widodo. MS. SpFK., Ph.D
Penguji 2 : Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto SpB SpBP-RE(K)
Penguji Luar 1 : Dr. dr Ika Kustiyah Oktaviyanti M.Kes. SpPA
Penguji Luar 2 : dr. Gunadi SpBA, PhD

Tanggal Ujian tertutup : 24 September 2019

Tanggal Ujian Terbuka : 29 Oktober 2019

KOMUNIKASI dan PUBLIKASI ILMIAH

Poerwosusanta, H, Utomo, D.H, Noor, Z., Oktavianti, I.K, Mintaroem, K, Pardjianto, B, Widodo, M.A. and Widjajanto, E, 2019. Eleutherine americana Merr. extract regulates mitochondrial calcium homeostasis in intra-abdominal adhesion: A computational study. *Drug Invention Today*, 11(3). P:526-30.

Poerwosusanta, H, Gunadi, Noor, Z, Oktavianti, I.K, Mintaroem, K, Pardjianto, B, Widodo, M.A. and Widjajanto, E, 2019. The Effect of Laparoscopy on Mast Cell Degranulation and Mesothelium Thickness in Rats. *BMC Surgery*. (Under Review)

Poerwosusanta, H, Ali, M., Noor, Z, Mintaroem, K. and Widjajanto, E, 2018. Potensi Ekstrak Bawang Dayak (*Eleutherine sp*) Sebagai Obat Herbal Terstandar (OHT) Pada Pengobatan Medis. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 3(2), pp.242-51.

Poerwosusanta, H, Noor, Z, Mintaroem, K, Widjajanto, E., Ali, M, 2019. Extraction The Dayak Onion (*Eleutherine Sp*): Scientific based Herbal Medicine (OHT) Production Protocol. *Berkala Kedokteran*.

Poerwosusanta, H., Widjajanto, E., Noor Z., 2014 Kejadian stress oksidatif pada laparoskopik pediatrik. *Ilmu Bedah Anak: Kasus harian, IGD dan kamar operasi*. Edisi 1, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp.123-31.

Poerwosusanta, H, Kusworini, Noor, Z, Mintaroem, K. and Widjajanto, E, 2019. The Role of Mast cells on Inflammation. *Berkala Kedokteran*. (Under review).

RINGKASAN

Hery Poerwosusanta, NIM. 137070100011002. Program Doktor Ilmu Kedokteran Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, 29 Oktober 2019. Ekstrak Bulbus (Umbi) Bawang Dayak (*Eleutherine Americana* L. Merr) menurunkan Skoring Adesi Pasca Laparoskopi: (melalui mekanisme modulasi inflamasi, modulasi stress oksidatif dan stabilisator sel mast). Komisi Pembimbing Ketua: Edi Widjajanto, Anggota: Karyono Mintaroem, Zairin Noor.

Adesi intra-abdominal adalah perlekatan tidak normal berbentuk pita dengan vaskularisasi pada organ intra abdomen. Laparoskopi pembedahan *minimal invasive* mulai menggantikan laparotomy. Laparoskopi belum mampu menurunkan adesi intra-abdominal. Diduga sel mast berperan pada adesi intra-abdominal. Perlu dilakukan penelitian tentang peran sel mast pada adesi intra-abdominal. Penelitian ini bertujuan membuktikan pengaruh tekanan pada sel mast pada adesi intra-abdominal, serta membuktikan efek ekstrak bawang Dayak terhadap sel mast dan adesi intra-abdominal.

Dengan rancangan *post test only control group design*, memenuhi syarat etik penelitian hewan, dilakukan penelitian pada 3 tahap penelitian menggunakan 108 hewan coba *rattus norvegicus* membanding profil inflamasi, profil stres oksidatif, profil sel mast, profil matrik ekstra selular peritoneal, skoring adesi intra-abdominal dan perubahan mikroskopis. Penelitian bertujuan membuktikan hipotesis yaitu ada perbedaan skoring adesi intra-abdominal pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak umbi (bulbus) bawang Dayak.

Pada penelitian tahap 1 insiliko ekstrak bawang Dayak berpotensi besar sebagai penstabil sel mast melalui regulasi ion Ca^{2+} terutama pada Ca^{2+} kanal mitokondria VDAC1 dan MARCK (mRyR). Pada penelitian tahap 2 terbukti tekanan laparoskopi 10 mmHg meningkatkan skoring adesi intra-abdominal akibat peningkatan kadar TGF- β , peningkatan kadar TOS dan OSI, peningkatan jumlah dan degranulasi sel mast dengan peningkatan mediator *histamine*, *tryptase*, peningkatan ekspresi *zone occludine-1*, peningkatan ketebalan MES dan perubahan mikroskopis peritoneum ($p < 0.05$). Pada penelitian tahap 3 terbukti pemberian ekstrak umbi (bulbus) bawang Dayak 60 mg/KgBB mampu menurunkan skoring adesi intra-abdominal, menurunkan TGF- β , menurunkan kadar TOS dan OSI, menurunkan jumlah dan degranulasi sel mast dengan penurunan *histamine*, *tryptase* dan perubahan mikroskopis peritoneum ($p < 0.05$).

Kesimpulan: Ekstrak umbi bawang Dayak diprediksi menstabilkan sel mast melalui Ca^{2+} homeostasis. Tekanan 10 mmHg meningkatkan jumlah dan degranulasi sel mast serta meningkatkan skoring adesi intra-abdominal. Pemberian ekstrak umbi (bulbus) bawang Dayak 60 mg/KgBB menurunkan jumlah dan degranulasi sel mast serta menurunkan skoring adesi intra-abdominal.

Kata kunci: Bawang Dayak, Ca^{2+} homeostasis, regulasi inflamasi, regulasi stres oksidatif, sel mast, degranulasi sel mast, adesi intra-abdominal.

SUMMARY

Hery Poerwosusanta, NIM. 137070100011002. Post Graduate of Medicine Program Brawijaya University Malang, October 29th 2019. Dayak Onion Bulb (Bulbs) Extract (*Eleutherine Americana L. Merr*) Reduces Intra-abdominal Adhesion Scoring Post Laparoscopic: (anti-inflammatory, anti-oxidant, and mast cell stabilizers). Supervisor Chairman: Edi Widjajanto, Members: Karyono Mintaroem, Zairin Noor.

Intra-abdominal adhesion is an abnormal vascularized ribbon-shaped adhesion of intra-abdominal organs. Laparoscopic preferred than laparotomy, because of the ability to reduce intra-abdominal adhesion. It suspected that mast cells play an essential role in intra-abdominal adhesion. Research needs about the role of mast cells in intra-abdominal adhesion. This study aims to prove the effect of pressure on mast cells in intra-abdominal adhesion and to prove the effect of Dayak extracts on mast cells and intra-abdominal adhesion.

With a post-test only control group design, our study was performed at three stages of the study using 108 *Rattus norvegicus* animals comparing the inflammatory profile, oxidative stress profile, mast cell profile, peritoneal extracellular matrix profile, scoring of intra-abdominal adhesion and microscopic peritoneal changes. Proved the hypothesis that there are differences in the degree of intra-abdominal adhesion in the control group and the treatment group after administering Dayak onion bulb extract.

Insilico study proved that Dayak onion extract has excellent potential as a mast cell stabilizer through regulation of Ca^{2+} ions, especially in mitochondrial canal Ca^{2+} VDAC1 and MARCK (mRyR). The 2nd phase, a 10 mmHg laparoscopic increased the scoring of intra-abdominal adhesions due to elevated TGF- β levels, increased levels of TOS and OSI, increased number and degranulation of mast cells with increased histamine, tryptase, chymase, increased expression of zone occludine-1, increase in MES thickness and peritoneal microscopic changes ($p < 0.05$). The 3rd phase, it proved that Dayak onion bulb extract of 60 mg/kg-BW was able to reduce intra-abdominal adhesion scoring, reduce TGF- β , reduce levels of TOS and OSI, reduce the number and degranulation of mast cells with a decrease in histamine, tryptase and microscopies change peritoneum ($p < 0.05$).

Conclusion: Dayak onion bulb extracts were predicted to stabilize mast cells through the Ca^{2+} homeostasis. Laparoscopic in 10 mmHg increases the number and mast cell degranulation and increases the scoring of intra-abdominal adhesions. Dayak onion bulb extracts 60 mg/kg BW decreases the number and mast cell degranulation and decreases the scoring of intra-abdominal

Keywords: Dayak Onion, bulb extracts, Ca^{2+} homeostasis, anti-inflammatory, anti-oxidant, mast cells, degranulation of mast cells, intra-abdominal adhesion.

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur pada Tuhan YME, atas kemampuan, kecukupan, kesehatan dan ketersediaan moril materiil yang telah Tuhan sediakan, penulis dapat menyelesaikan disertasi dengan judul: **EKSTRAK BULBUS (UMBI) BAWANG DAYAK (*Eleutherine americana L. Merr.*) MENURUNKAN SKORING ADESI INTRA ABDOMINAL PASCA LAPAROSKOPI (melalui mekanisme modulasi inflamasi, modulasi stres oksidatif dan stabilisator sel mast)**

Penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Nuhfil Hanani AR., M.S. rektor Universitas Brawijaya yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Brawijaya Malang.
2. Dr. dr Wisnu Barlianto MSiMed, SpA(K) dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Dr. dr Sri Andarini, MKes dan Dr. dr Karyono Mintaroem SpPA dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya terdahulu, yang memberikan kesempatan kepada penulis memperdalam ilmu di Universitas Brawijaya Malang.
3. Prof. Dr. dr. Kusworini M.Kes, SpPK sebagai Ketua Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan Prof. dr. M. Aris Widodo, MS. SpFK, Ph.D Ketua Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Brawijaya Malang terdahulu, yang memberikan kesempatan kepada penulis memperdalam ilmu di Universitas Brawijaya Malang.
4. Prof Dr. H Sutarto Hadi M.Si, M.Sc sebagai rektor Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin, Prof Dr. Ir. H Muhamad Ruslan M.S. rektor Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin terdahulu, yang memberikan ijin kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Brawijaya Malang
5. Prof. Dr. dr. Zairin Noor, SpOT(K). MM. FICS sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin, Dr Hasyim Fachir SpS(K), Prof. Dr. dr H Ruslan Muhyi SpA(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin terdahulu, yang memberikan semangat dan ijin kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Brawijaya Malang

6. Prof. Dr. dr. Edi Widjajanto, MS, Sp.PK(K) sebagai promotor yang dengan sabar, tulus ikhlas membimbing dengan sepenuh hati. Penulis menyampaikan terima kasih kepada keluarga.
7. Dr. dr. Karyono Mintaroem, SpPA sebagai ko-promotor yang dengan serius, sabar mengarahkan, membantu penulis menyelesaikan permasalahan penulis selama pendidikan
8. Prof.Dr.dr. Zairin Noor, SpOT(K). MM. FICS sebagai ko-promotor, dengan tulus ikhlas membimbing, mengawal dan membantu baik moril dan materiil kepada penulis sehingga disertasi ini dapat selesai dengan baik.
9. Prof. dr. Moch. Aris Widodo. MS. SpFK., Ph.D, Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto SpB SpBP-RE(K), Prof Dr. dr Nia Kania SpPA(K), Dr. dr Ika Kustiyah Oktaviyanti M.Kes. SpPA, Dr Gunadi SpBA PhD, Prof Dr. dr Mulyohadi Ali. SpFK. Dr. dr Setyawati Soeharto M.Kes, Dr Husnul Khotimah S.Si, M.Kes, Dr. dr. Farhad Baliatif, Sp BS (K), Prof, Doktor, Dosen serta tim penguji sejak tahap karya ilmiah, kualifikasi, proposal hingga ujian tertutup pada Program Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, yang telah banyak memberikan wawasan dan pengetahuan serta arahan-arahan kepada penulis.
10. Gubernur kepala daerah tingkat I propinsi Kalimantan Selatan berserta jajaran yang memberikan ijin kepada penulis selama menyelesaikan pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Brawijaya Malang
11. Dr Gunadi SpBA PhD, Dr. Drs Eko Suhartono M.Si, Didik Huswo Utomo S.Si, M.Si dan Anggia Noor Rahmadani S.Si atas bantuan dan bimbingan bagaimana tips dan trik publikasi jurnal internasional
12. Teman sejawat seperjuangan mahasiswa S3 angkatan ke 2 ULM, terima kasih atas semangat yang sejawat berikan, saling berbagi cerita membuat penulis selalu bersemangat untuk menyelesaikan disertasi ini
13. Dr Krist Nathania Benita, dr. Fitria Ummu Habibah, dr Gustika Ayu Siswandini, Mas Wahyuda Ngatiril Lady S.Si dan Mas Moch Abuhari yang dengan sukarela, penuh keiklasan membantu penulis pada penelitian di laboratorium, sehingga penelitian ini membuahkan hasil.
14. Mbak Indah dan Pak Syamsul yang banyak membantu penulis, sehingga mendapatkan kemudahan dalam proses administrasi.

15. Dr. dr Ardik Lahdimawan SpBS (K) kepala departemen bedah Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat dan Dr Budianto Tedjowitono SpB(K)Onk kepala departemen bedah Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat terdahulu beserta seluruh sejawat di departemen bedah, terima kasih atas suportnya. Khususnya dr Agung Ari Wibowo SpB(K)BD, dr Tjahyo K Utomo SpB(K)BD, dr Winardi Budiwinata SpB yang bersedia dengan tulus ikhlas menggantikan tugas saya selama pendidikan, sukses selalu dr Win.
16. Kepada kedua orang tua penulis Bapak Hendrajana (alm) dan Ibu Soesilowardani yang sangat berjasa dalam mendidik penulis hingga mampu mencapai pendidikan pada level tertinggi, jasa-jasa beliau tiada taranya. Kepada mertua Bapak Drs Atim Soetrisno dan Ibu Djunik (alm) yang selalu memberikan masukan, saran dan semangat sehingga penulis mampu mengatasi masalah dalam kehidupan.
17. Yang tercinta istriku Kris Anugrahvita Adi, yang tulus ikhlas dan setia mendampingi penulis meniti karier dan kehidupan, mulai masa prihatin sebagai dokter di puskesmas terpencil di Kalimantan Selatan hingga detik ini. Anak-anakku dr Adam Rahardiyana P dan dr Elvira Esmeralda P yang selalu memberi semangat. Dr Christina Dian R, dr. Donni Aditya, dr Angga Setya Budi dan Aisyah S.Si yang ikut berperan dalam penyusunan disertasi ini, terima kasih semuanya.

Sangat disadari bahwa dengan kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis, masih dirasakan banyak kekurangtepatan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran yang membangun agar tulisan ini bermanfaat.

Malang, Oktober 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	<u>Halaman</u>
RINGKASAN.....	v
SUMMARY.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR GRAFIK.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xx
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.2.1. Sub masalah.....	5
1.3 Tujuan penelitian	6
1.3.1. Tujuan Umum.....	6
1.3.2. Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat penelitian	7
1.4.1 Manfaat teoritis	7
1.4.2 Manfaat praktis	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 Adesi Intra Abdominal.....	9
2.1.1. Patogenesis adesi intra abdominal.....	9
2.1.1.1 Faktor peritoneum dan seluler.....	10
2.1.1.3 Faktor mediator humoral.....	15
2.2 Laparoscopi.....	16

2.2.1 Perubahan morfologi peritoneum pada laparoskopi	18
2.2.2 Mekanisme pelepasan sel mesotel (mesothel detachment) pasca laparoskopi.....	18
2.2.2 Susunan protein <i>Intercellular Mesothel Junction</i>	18
2.2.3 Stres Oksidatif pada Laparoskopi.....	19
2.2.4 Mekanisme inflamasi melalui aktivasi NFκB pada laparoskopi.....	21
2.3 Bawang Dayak	23
2.3.1 Bahan aktif bawang Dayak.....	25
2.3.2 Kemampuan modulator inflamasi, modulator stres oksidatif dan potensi stabilisator sel mast bawang Dayak.....	26
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN	28
3.1 Kerangka teori.....	28
3.2 Kerangka penelitian dan hipotesa.....	34
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	39
4.1 Jenis desain penelitian.....	39
4.2 Waktu dan tempat penelitian.....	39
4.3 Sampel penelitian.....	39
4.4 Penentuan besar sampel penelitian.....	39
4.5 Randomisasi.....	40
4.6 Variabel Penelitian.....	40
4.6.1 Variabel bebas.....	40
4.6.2 Variabel Tergantung.....	40
4.7 Definisi Operasional.....	41
4.8 Prosedur pengumpulan dan pengolahan data.....	50
4.9 Alur Penelitian.....	50

4.10 Persetujuan Komite Etik Penelitian	50
4.11 Analisis data	51
4.11.1 Uji prasyarat parametrik.....	51
4.11.2 Uji Komparasi.....	51
4.11.3 Uji analisis jalur (path analysis).....	52
BAB 5 HASIL PENELITIAN	53
PENELITIAN INSILIKO	53
5.1 Pendahuluan.....	53
5.2 Perumusan masalah.....	54
5.3 Tujuan penelitian	55
5.4 Metodologi penelitian.....	56
5.2 Tempat penelitian.....	58
5.6 Bahan dan Alat.....	59
5.7 Manfaat penelitian.....	59
5.8 Hipotesis penelitian.....	59
5.7 Hasil, Analisis dan Pembahasan.....	60
5.7.1a. Determinasi spesies <i>Eleutherine Americana L Merr.</i>	60
5.7.1b. Hasil Identifikasi senyawa aktif bawang Dayak	61
5.7.1c. Hasil analisa senyawa aktif bawang Dayak.....	61
5.7.2a Hasil prediksi aktivitas biologi bawang Dayak sebagai modulator inflamasi.....	63
5.7.2b. Hasil prediksi aktivitas biologi sebagai modulator stres oksidatif.....	71
5.7.2c. Hasil prediksi sebagai anti adhesi melalui enzim <i>Tryptase</i>	78
5.7.2d. Hasil prediksi sebagai anti adhesi melalui enzim <i>Chymase</i>	79
5.7.2e. Hasil prediksi sebagai anti adhesi melalui enzim <i>Histamine release inhibitor</i>	81

5.7.2f. Hasil prediksi sebagai anti adhesi melalui enzim <i>Calcium channel</i>	82
PENELITIAN TAHAP 2	91
6.1 Pendahuluan.....	91
6.2 Perumusan Masalah tahap 2.....	92
6.3 Tujuan Penelitian tahap 2.....	93
6.4 Manfaat dan Alur penelitian tahap 2.....	95
6.5 Hipotesa Penelitian tahap 2.....	96
6.6 Hasil dan Analisa penelitian tahap 2.....	97
6.6.1 Profil inflamasi pasca pemberian tekanan.....	97
6.6.2 Profil stres oksidatif pasca pemberian tekanan.....	102
6.6.3a Profil sel mast pasca pemberian tekanan.....	105
6.6.3b Profil kadar <i>histamine</i> , <i>tryptase</i> dan <i>chymase</i> cairan peritoneal.....	113
6.6.4 Profil ekspresi ZO-1 pasca pemberian tekanan.....	115
6.6.5 Profil ketebalan MES pasca pemberian tekanan.....	116
6.6.6 Perbedaan mikroskopis pasca pemberian tekanan...	120
6.6.7 Profil skoring adesi makroskopis intra-abdominal pasca pemberian tekanan.....	127
PENELITIAN TAHAP 3	131
7.1. Pendahuluan.....	131
7.2 Perumusan Masalah tahap 3.....	132
7.3 Tujuan Penelitian tahap 3.....	134
7.4 Manfaat dan Alur penelitian tahap 3.....	136
7.5 Hipotesa Penelitian tahap 3.....	137
7.6 Hasil dan Analisa penelitian tahap 2.....	138
7.6.1 Profil inflamasi pasca pemberian bawang Dayak....	138

7.6.2 Profil stress oksidatif pasca pemberian bawang Dayak.....	140
7.6.3a Profil sel mast pasca pemberian bawang Dayak....	146
7.6.3b Profil kadar <i>histamine</i> , <i>tryptase</i> dan <i>chymase</i> pasca pemberian bawang Dayak.....	151
7.6.4 Profil ekspresi ZO-1 pasca pemberian bawang Dayak.....	152
7.6.5 Profil ketebalan MES pasca pemberian bawang Dayak.....	153
7.6.6 Profil perubahan mikroskopis pasca pemberian bawang Dayak.....	156
7.6.7 Profil skoring adesi makroskopis pasca pemberian bawang Dayak.....	163
BAB 6 PEMBAHASAN UMUM.....	164
BAB 7 KESIMPULAN dan SARAN.....	173
DAFTAR KEPUSTAKAAN.....	175

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 2.1	Faktor yang mempengaruhi perubahan karakteristik peritoneum.....	17
Tabel 4.1	Modifikasi skoring skala adesi.....	48
Tabel 4.2	Skoring skala adesi metode UB-Unlam.....	49
Tabel 5.1	Senyawa aktif, Pubchem CID dan Canonical SMILES.....	72
Tabel 5.2	Analisis HITPICK bioaktif bawang Dayak dengan protein target regulasi inflamasi.....	75
Tabel 5.3	Hasil Autodock PyrX 9.5 binding affinity bawang Dayak sebagai regulasi inflamasi.....	76
Tabel 5.4	Reseptor regulasi inflamasi, ligan bioaktif bawang Dayak dan ikatan kimia.....	78
Tabel 5.5	Docking senyawa aktif bawang Dayak terhadap aktivitas faktor transkripsi NFκB.....	80
Tabel 5.6	Binding energy senyawa aktif bawang Dayak terhadap aktivitas faktor transkripsi NFκB-IKK.....	81
Tabel 5.7	Hasil Autodock PyrX 9.5 binding affinity bawang Dayak sebagai regulator stres oksidatif.....	84
Tabel 5.8	Pendekatan HITPICK bawang Dayak sebagai regulator stres oksidatif.....	84
Tabel 5.9	Kesamaan protein dengan ikatan hidrofobik dan ikatan hydrogen.....	87
Tabel 5.10	Interaksi bioaktif bawang Dayak dengan protein target regulator stres oksidatif.....	87
Tabel 5.11	Probability activity tryptase inhibitor.....	89
Tabel 5.12	Probability activity chymase inhibitor.....	91
Tabel 5.13	Prediksi protein target terhadap enzim histamine release inhibitor.....	92
Tabel 5.14	Prediksi Calcium inhibitor/blocker.....	94
Tabel 5.15	Average shortes path length pada kanal calcium membran sel.....	96
Tabel 5.16	Analisis jalur bioaktif bawang Dayak dengan TRPM4 dan TRPM8.....	97
Tabel 5.17	Analisis average shrorest path length bioaktif bawang Dayak dengan activator kanal calcium mitokondria VDAC1, MCU dan MARCKS.....	101

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	Ringkasan terjadinya adesi pasca bedah.....	13
Gambar 2.2	Interaksi Makrofag.....	16
Gambar 2.3	Makrofag meregulasi inflamasi dan penyembuhan luka.....	17
Gambar 2.4	Homeostasis kalsium pada sel normal.....	22
Gambar 2.5	Cedera eksitotoksik di neuron.....	23
Gambar 2.6	Interaksi antara inflamasi, koagulasi dan fibrinolisis, merupakan patogenesis utama adesi intra abdominal.....	24
Gambar 2.7	Peritoneum.....	28
Gambar 2.8	Ringkasan <i>cell junction</i> pada epitel vertebrata.....	31
Gambar 2.9	Organisasi Molekuler dan <i>cell-cell junction</i> (interaksi antar sel)	32
Gambar 2.10	Mekanisme pembentukan radikal bebas oleh xantin oksidase	35
Gambar 2.11	Aktivasi NFκB.....	36
Gambar 2.12	Jalur aktivasi NFκB.....	37
Gambar 2.13	Stimulasi canonical pathway.....	38
Gambar 2.14	Bulbus (umbi) bawang Dayak.....	41
Gambar 2.15	Siklus Redoks dan Pembentukan Metabolit oleh Quinon.....	43
Gambar 2.16	Mekanisme Quinon sebagai Regulator stres oksidatif.....	44
Gambar 2.17	Struktur Dasar Flavonoid.....	45
Gambar 2.18	Skema (-)-isoeleutherin.....	50
Gambar 3.1	Kerangka konsep teori.....	51
Gambar 3.2	Kerangka konsep penelitian.....	57
Gambar 3.3	Hipotesa.....	57
Gambar 5.1	Determinasi bawang Dayak UPT Materia Medica.....	60
Gambar 5.2	Analisis LCMS Ekstrak Etanol 96% Umbi Bawang Dayak.....	62
Gambar 5.3	Hasil prediksi aktivitas bawang Dayak sebagai modulator inflamasi.....	63
Gambar 5.4	Interaksi asam amino reseptor-ligand.....	66
Gambar 5.5	Visualisasi interaksi ligan dan reseptor.....	67
Gambar 5.6	Analisa STRING bawang Dayak sebagai regulasi inflamasi....	69
Gambar 5.7	Visualisasi ikatan senyawa aktif bawang dayak pada protein target NFκB-IκB.....	70
Gambar 5.8	Hasil prediksi aktivitas biologi bawang Dayak sebagai modulator stres oksidatif.....	72
Gambar 5.9	Ikatan bioaktif dengan protein target Xanthine Oxidase.....	73
Gambar 5.10	Interaksi ligan dan reseptor senyawa aktif bawang Dayak sebagai modulator stres oksidatif.....	76
Gambar 5.11	Analisa STRING senyawa aktif bawang Dayak sebagai modulator stres oksidatif.....	77
Gambar 5.12	Probability tryptase inhibitor activity.....	78
Gambar 5.13	Probability chymase inhibitor activity.....	80
Gambar 5.14	Probability activity sebagai enzim histamine release inhibitor...	81
Gambar 5.15	Analisis STITCH bioaktif bawang Dayak pada protein target TRPC1, ORAI1 dan CRAC kanal calcium.....	84
Gambar 5.16	Analisis STITCH bioaktif bawang Dayak pada protein target TRPM4 dan TRPM8 kanal calcium inhibitor.....	85
Gambar 5.17	Interaksi bioaktif bawang Dayak dengan protein mediator dengan protein target kanal calcium inhibitor.....	86
Gambar 5.18	Analisis Average shortest path length analysis dengan TRPM4 dan TRPM 8 inhibitor kanal calcium.....	87
Gambar 5.19	Prediksi calcium channel activator.....	88
Gambar 5.20	Analisis STITCH bioaktif bawang Dayak dengan activator channel calcium mitokondria VDAC1, MCU dan MARCKS...	89

Gambar 6.1	Hubungan TGF- β dan SOR.....	97
Gambar 6.2	Aktivasi NF κ B pasca cedera reperfusi.....	99
Gambar 6.3	Aktivasi IL-10.....	101
Gambar 6.4	Aktivasi sel mast akibat rangsangan non imunologis.....	107
Gambar 6.5	Mekanisme non peroksidasi lipid degranulasi sel mast.....	108
Gambar 6.6	Kanal Ca ²⁺ pada sel imun sebagai non eksitabel sel.....	109
Gambar 6.7	Profil sel mast mesenterium pada pemberian tekanan.....	111
Gambar 6.8	Profil sel mast omentum pada pemberian tekanan.....	112
Gambar 6.9	Profil sel mast peritoneum pada pemberian tekanan.....	112
Gambar 6.10	Ekspresi ZO-1 pada pemberian tekanan.....	116
Gambar 6.11	Pengaruh pemberian tekanan pada ketebalan MES.....	118
Gambar 6.12	Perubahan mikroskopis Usus setelah pemberian tekanan.....	121
Gambar 6.13	Perubahan mikroskopis Omentum setelah pemberian tekanan.....	123
Gambar 6.14	Perubahan mikroskopis Hepar setelah pemberian tekanan.....	125
Gambar 6.15	Perubahan mikroskopis Peritoneum setelah pemberian tekanan.....	126
Gambar 7.1	Peranan TGF- β pada pembentukan SOR.....	142
Gambar 7.2	Mekanisme pembentukan oksidan dan scavenging SOR modulator stres oksidatif.....	144
Gambar 7.2a	Kemampuan scavenging oksidan.....	145
Gambar 7.3	Profil sel mast mesenterium setelah pemberian bawang Dayak.....	148
Gambar 7.4	Profil sel mast omentum setelah pemberian bawang Dayak....	149
Gambar 7.5	Profil sel mast peritoneum setelah pemberian bawang Dayak....	150
Gambar 7.6	Ekspresi ZO-1 pasca pemberian bawang Dayak.....	153
Gambar 7.7	Pengaruh pemberian ekstrak bawang Dayak pada ketebalan MES.....	155
Gambar 7.8	Peranan TGF- β pada pembentukan MES.....	155
Gambar 7.9	Perubahan mikroskopis Usus setelah pemberian bawang Dayak.....	157
Gambar 7.10	Perubahan mikroskopis Omentum setelah pemberian bawang Dayak.....	158
Gambar 7.11	Perubahan mikroskopis Hepar setelah pemberian bawang Dayak.....	159
Gambar 7.12	Perubahan mikroskopis Peritoneum setelah pemberian bawang Dayak.....	161

DAFTAR GRAFIK

Grafik 6.1	Profil TGF- β , IL-10 dan rasio TGF- β /IL-10 pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	98
Grafik 6.2	Profil TOS, TAC, MDA dan OSI pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	103
Grafik 6.3	Profil sel mast pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	106
Grafik 6.4	Profil kadar <i>histamine</i> , <i>tryptase</i> dan <i>chymase</i> pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	108
Grafik 6.5	Profil ekspresi ZO-1 pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	115
Grafik 6.6	Profil ketebalan MES pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	117
Grafik 6.7	Profil jumlah sel mesotel peritoneum pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	121
Grafik 6.8	Profil jumlah sel fibroblas peritoneum pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	122
Grafik 6.9	Profil jumlah vaskular peritoneum pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	124
Grafik 6.10	Profil sel polimorfonuklear (PMN) peritoneum pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	125
Grafik 6.11	Profil ketebalan glikokalix peritoneum pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	127
Grafik 6.12	Profil skoring makroskopis adesi intra-abdominal pada kontrol, tekanan 5, 8 10 dan 12 mmHg.....	128
Grafik 7.1	Profil TGF- β , IL-10, rasio TGF- β /IL-10 pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	139
Grafik 7.2	Profil kadar TOS, TAC, OSI dan MDA pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	141
Grafik 7.3	Profil sel mast pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	147
Grafik 7.4	Profil kadar <i>histamine</i> pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	151
Grafik 7.5	Profil ekspresi ZO-1 jaringan peritoneal pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	152
Grafik 7.6	Profil ketebalan MES jaringan peritoneal pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	154
Grafik 7.7	Profil sel mesotel pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	156
Grafik 7.8	Profil sel fibroblas pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	157
Grafik 7.9	Profil vaskuler pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	159
Grafik 7.10	Profil sel PMN pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	160
Grafik 7.11	Profil ketebalan glikokalix pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	161
Grafik 7.12	Profil skoring makroskopis adesi intra-abdominal pada kontrol, Mediclор, bawang Dayak 30, 60 dan 90 mg/KgBB.....	163

DAFTAR SINGKATAN

ADP:	Adenosin Di Phospat
ABCB11	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11; Involved in the ATP-dependent secretion of bile salts into the canaliculus of hepatocytes
ABCC8	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8; Putative subunit of the beta-cell ATP-sensitive potassium channel (KATP). Regulator of ATP-sensitive K(+) channels and insulin release
AKT1	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1
AMP :	Adenosina Mono Phosfat
APC :	Antigen Presenting Cell
ATP :	Adenosina Tri Phosfat
Ca ²⁺ :	Ion Calcium
CA9	Carbonic anhydrase 9; Reversible hydration of carbon dioxide. Participates in pH regulation. May be involved in the control of cell proliferation and transformation. Appears to be a novel specific biomarker for a cervical neoplasia; Belongs to the alpha-carbonic anhydrase family (459 aa)
CAT	Catalase; Occurs in almost all aerobically respiring organisms and serves to protect cells from the toxic effects of hydrogen peroxide. Promotes growth of cells including T-cells, B-cells, myeloid leukemia cells, melanoma cells, mastocytoma cells and normal and transformed fibroblast cells; Belongs to the catalase family (527 aa)
CCL :	Chemokine (C-C motif) Ligand
CICR :	Calcium-Induced Calcium Released
CO ₂ :	Carbon Dioksida
COX :	Cyclo-oksigenase
COX-2 :	Cyclooxygenase-2
CTAP-III :	Connective-tissue Activating Peptidase-III
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
DNA :	Deoxyribo Nucleid Acid
EMT :	Epithelial – Mesenchymal Transition
ER :	Endoplasmic Reticulum
ESR1	Estrogen receptor alfa; Nuclear hormone receptor. The steroid hormones and their receptors are involved in the regulation of eukaryotic gene expression and affect cellular proliferation and differentiation in target tissues. Ligand-dependent nuclear transactivation involves either direct homodimer binding to a palindromic estrogen response element (ERE) sequence or association with other DNA- binding transcription factors, such as AP-1/c-Jun, c-Fos, ATF-2, Sp1 and Sp3, to mediate ERE-independent signaling. Ligand binding induces a conformational change allowing subsequent or combinatorial a 595 aa
ESR2	Estrogen receptor beta; Nuclear hormone receptor. Binds estrogens with an affinity similar to that of ESR1, and activates expression of reporter genes containing estrogen response elements (ERE) in an estrogen-dependent manner. Isoform beta-cx lacks ligand binding ability and has no or only very low ere binding activity resulting in the loss of ligand-dependent transactivation ability. DNA-binding by ESR1 and ESR2 is rapidly lost at 37 degrees Celsius in the absence of ligand while in the presence of 17 beta-estradiol and 4-hydroxy-tamoxifen loss in DNA-binding at elevated temperature [...]

	(530 aa)
FbDPs :	Fibrin Degradation Products
FKBP4	FK506 binding protein 4, 59kDa; Immunophilin protein with PPIase and co-chaperone activities (By similarity). Component of unligated steroid receptors heterocomplexes through interaction with heat-shock protein 90 (HSP90). May play a role in the intracellular trafficking of heterooligomeric forms of steroid hormone receptors between cytoplasm and nuclear compartments (By similarity). The isomerase activity controls neuronal growth cones via regulation of TRPC1 channel opening.
GPX1	Glutathione peroxidase 1; Protects the hemoglobin in erythrocytes from oxidative breakdown; Belongs to the glutathione peroxidase family (203 aa)
GR :	Reseptor Glutamat Membrane plasma
H ₂ O ₂ :	Hidrogen Peroksida
HPLC-UV/VIS :	High Performance Liquid Chromatography with UV/ VIS
HSP90AA1	heat shock protein 90kDa alpha (cytosolic), class A member 1
IFN- γ :	Interferon gamma
IgE :	Immunoglobulin E
IKK :	I κ B kinase
IL- :	Interleukin
iNOS :	<i>inducible</i> Nitrogen Oxygen Species
IP ₃ :	Inositol trisPhosphate
IP3(R) ₂ :	reseptor Inositol trisPhosphate
JAM-1 :	Junctional Adhesion Molecule-1
MC-CPA :	Mast Cells Carboxy Peptidase A
MCL1	myeloid cell leukemia sequence 1 (BCL2-related) (350 aa)
MCU	mitochondrial calcium uniporter;
MDA :	Malondialdehyde
MES :	Matrik Ekstra Seluler
MHC :	Major Histocompatibility Complex
mmHg :	milimeter Hygrometer
MMP- :	Matrix MetalloProteinases-
MTOR	mechanistic target of rapamycin (serine/threonine kinase)
MTP :	Mitochoncrial Transition Pore
NF κ B :	Nuclear Factor kappa Beta
NO :	nitrat oksida
NOS :	nitric oxide synthase
NOS3	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell);
NR1H4	nuclear receptor subfamily 1, group H, member 4; Bile acid receptor; Isoform 4- Promotes transcriptional activation of target genes ABCB11/BSEP (inducible by unconjugated CDCA, ACA and DCA), NR0B2/SHP (inducible by unconjugated CDCA, ACA and DCA), SLC51B/OSTB (inducible by unconjugated CDCA and DCA) and FABP6/IBAP; most efficient isoform compared to isoforms 1 to 3; not inducible by taurine- and glycine-amidated CDCA; Belongs to the nuclear hormone receptor family. NR1 subfamily (486 aa)
O ₂ ⁻ :	anion superoksida
OH \cdot :	radikal hidroksil
PA :	Plasminogen Activator
PAI :	Plasminogen Activator Inhibitor
PAR :	protease-activated receptor
PKBP4	FK506 binding protein 4, 59kDa;
PMCA :	plasma membrane calcium ATPase
PPIF	peptidylprolyl isomerase F
PRKCA	protein kinase C, alpha;

PRKCB	protein kinase C, beta (673 aa)
PRKCD	protein kinase C, delta;
Pro-IL	pro Interleukin
PTGES3	Prostaglandin E synthase 3 (cytosolic); Molecular chaperone that localizes to genomic response elements in a hormone-dependent manner and disrupts receptor-mediated transcriptional activation, by promoting disassembly of transcriptional regulatory complexes
RANGAP1	Ran GTPase activating protein 1; GTPase activator for the nuclear Ras-related regulatory protein Ran, converting it to the putatively inactive GDP-bound state
RyR :	Ryanodine receptor
SERCA :	Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase
SOD :	Super Oxide dismutase
SOD1	Superoxide dismutase [Cu-Zn]; Destroys radicals which are normally produced within the cells and which are toxic to biological systems (154 aa)
SOR :	Spesies Oksigen Reaktif
SR :	Sarcoplasmic Reticulum
SUGT1	SGT1, suppressor of G2 allele of SKP1
SULT1A1	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1; Sulfotransferase that utilizes 3'-phospho-5'-adenylyl sulfate (PAPS) as sulfonate donor to catalyze the sulfate conjugation of catecholamine's, phenolic drugs and neurotransmitters.
TAC :	Total Antioxidant Capacity
TGF- β :	Transforming Growth Factor beta
TIA :	Tekanan Intra-abdomen
TIMPs :	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TNF :	Tumor Necrosis Factor
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor alpha
TOP1	DNA topoisomerase 1; Releases the supercoiling and torsional tension of DNA introduced during the DNA replication and transcription by transiently cleaving and rejoining one strand of the DNA duplex. Introduces a single-strand break via transesterification at a target site in duplex DNA. The scissile phosphodiester is attacked by the catalytic tyrosine of the enzyme, resulting in the formation of a DNA-(3'-phosphotyrosyl)-enzyme intermediate and the expulsion of a 5'-OH DNA strand. The free DNA strand then rotates around the intact phosphodiester bond on the opposing strand, thus remove [...] (765 aa)
TOS :	Total Oxidant Status
tPA :	tissue Plasminogen Activator
TRPA1	Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1; Receptor-activated non-selective cation channel involved in detection of pain and possibly also in cold perception and inner ear function. Has a central role in the pain response to endogenous inflammatory mediators and to a diverse array of volatile irritants, such as mustard oil, garlic and acrolein, an irritant from tears gas and vehicle exhaust fumes
TRPC1	Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 1; Thought to form a receptor-activated non-selective calcium permeant cation channel. Probably is operated by a phosphatidylinositol second messenger system activated by receptor tyrosine kinases or G-protein coupled receptors. Seems to be also activated by intracellular calcium store depletion

TRPM4	Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 4; Calcium-activated non selective (CAN) cation channel that mediates membrane depolarization. While it is activated by increase in intracellular Ca(2+), it is impermeable to it. Mediates transport of monovalent cations (Na(+) > K(+) > Cs(+) > Li(+)), leading to depolarize the membrane.
TRPM8	Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8; Receptor-activated non-selective cation channel involved in detection of sensations such as coolness, by being activated by cold temperature below 25 degrees Celsius
TYR	Tyrosinase; This is a copper-containing oxidase that functions in the formation of pigments such as melanins and other polyphenolic compounds. Catalyzes the initial and rate limiting step in the cascade of reactions leading to melanin production from tyrosine. In addition to hydroxylating tyrosine to DOPA (3,4- dihydroxyphenylalanine), also catalyzes the oxidation of DOPA to DOPA-quinone, and possibly the oxidation of DHI (5,6- dihydroxyindole) to indole-5,6 quinone; Belongs to the tyrosinase family (529 aa)
uPA :	urokinase Plasminogen Activator
VCAM1	vascular cell adhesion molecule 1
VDAC1	voltage-dependent anion channel 1
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor
XD :	Xantin Dehydrogenase
XO :	Xantin Oxidase
ZO-1 :	Zone-Occludin 1