

**PENGARUH OMENTOPLASTY PANKREAS DAN MSC TERHADAP
JUMLAH MAKROFAG 2 DAN RESISTENSI INSULIN**
**Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar dengan Obesitas dan Diabetes
Mellitus Tipe 2 yang Dilakukan *Sleeve Gastrectomy***

SKRIPSI

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

AINA FASNILDHA PUTRI

301018000007

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022

SKRIPSI

**PENGARUH OMENTOPLASTY PANKREAS DAN MSC TERHADAP
JUMLAH MAKROFAG 2 DAN RESISTENSI INSULIN**

**Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar dengan Obesitas dan Diabetes
Mellitus Tipe 2 yang Dilakukan *Sleeve Gastrectomy***

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Aina Fasnildha Putri

30101800007

Telah dipertahankan di depan dewan penguji pada tanggal 3 Maret 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

dr. R.Vito Mahendra E.M. Si.Med.,Sp.B

Anggota Tim Penguji I

Dr. dr. Agung Putra M.Si.Med

Pembimbing II

dr. Meidona Nurul Milla, MCI

Anggota Tim Penguji II

dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med

Semarang, 3 Maret 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr.dr.H.Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aina Fasnildha Putri

NIM : 30101800007

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH OMENTOPLASTY PANKREAS DAN MSC TERHADAP
JUMLAH MAKROFAG 2 DAN RESISTENSI INSULIN
Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar dengan Obesitas dan Diabetes
Mellitus Tipe 2 yang Dilakukan *Sleeve Gastrectomy*”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 27 Januari 2022
Yang menyatakan,



Aina Fasnildha Putri

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“PENGARUH OMENTOPLASTY PANKREAS DAN MSC TERHADAP JUMLAH MAKROFAG 2 DAN RESISTENSI INSULIN (Studi Eksperimental pada Tikus Galur Wistar dengan Obesitas dan Diabetes Mellitus Tipe 2 yang Dilakukan Sleeve Gastrectomy)”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. R.Vito Mahendra E,M. Si.Med.,Sp.B dan dr. Meidona Nurul Milla, MCE, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah sabar meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. Assoc.Prof.Dr.dr.Agung Putra, M.Si.Med, dan dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med, selaku dosen penguji I dan II yang telah sabar memberikan

masuk, ilmu, arahan, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Pak Yuli, bu Santi, Mbak Nurul yang telah membantu penelitian dalam mengurus hewan coba.
5. Keluarga saya, Bapak Sukardjo , Ibu Aidi Zulaichah, Mas Riswandha Ilmiawan, Adek Muhammad Adly Dzulfikar, Mbak Vicky Amalia Iskandar, dan Adek Arshaka Zayyan Ilmiawan serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Kelompok skripsi saya Ghaita Hasnadia, Namira Latifah, Dewi Halimah, Azmi Zahratunnisa, Rania Maharani, Windy Listiana, Muhammad Naufal Hilmi yang telah berjuang bersama, saling membantu dan saling mendukung dalam proses pembuatan skripsi hingga selesai.
7. Sahabat saya Zahira, Lisa, Alinda, Shilfina, Alifta, Rayhan, Ilham, Naufal Oktaviyana dan keluarga besar AVENZOAR 2018 yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. *I wanna thank me. I know you struggle sometimes but in case I don't tell you enough, you're amazing. Thank you for being so strong and independent, You have been doubted, hated, mad fun of hurt, lied and the truth is you still standing speaks volume. I'm so proud to know that you've grown to acknowledge your worth. Last but not least, I wanna thank for Allah for the countless things that Allah gave without I even asking.*
9. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

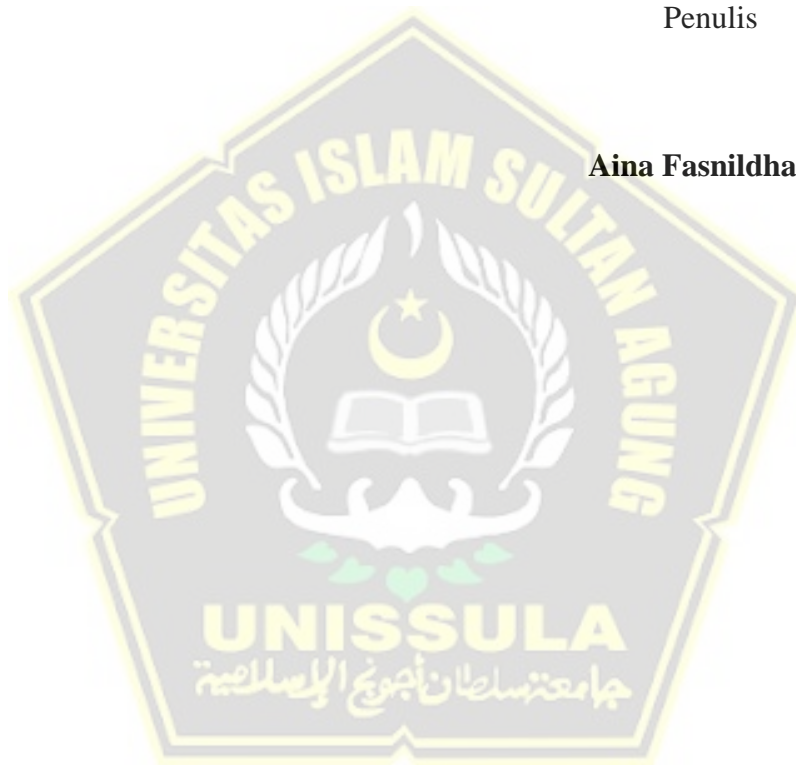
Semoga kebaikan serta bantuan yang telah diberikan dibalas oleh Allah SWT. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 27 Januari 2022

Penulis

Aina Fasnildha Putri



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Obesitas	6
2.1.1. Definisi Obesitas dan Penggolongan Obesitas	6
2.1.2. Patofisiologi Obesitas.....	7
2.1.3. Hubungan Obesitas dengan Resistensi Insulin pada Diabetes Tipe 2.....	10
2.1.4. Jaringan Adiposa pada Pasien Obesitas Menginduksi Inflamasi dan Resistensi Insulin	11
2.1.5. Resistensi Insulin.....	12
2.1.6. Indikasi Pembedahan.....	14

2.1.7. Kontraindikasi Pembedahan Pada Pasien Obesitas Dengan Diabetes Tipe 2.....	16
2.2. Pembedahan Bariatrik	16
2.2.1. SG.....	19
2.2.2. Efek pembedahan bariatric terhadap proses inflamasi subkutan di jaringan adiposa.	19
2.3. <i>Omentoplasty</i>	20
2.3.1. Pengaruh <i>Omentoplasty</i> terhadap Inflamasi Kronik	21
2.3.2. Terapi MSC pada Pasien Diabetes Tipe 2.....	21
2.4. Pengaruh <i>Omentoplasty</i> dan MSC terhadap Jumlah M2 pada Tikus Obesitas yang dilakukan SG	23
2.5. Kerangka Teori.....	26
2.6. Kerangka Konsep	27
2.7. Hipotesis.....	27
BAB III METODE PENELITIAN.....	28
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	28
3.2. Variabel Penelitian Dan Definisi Operasional	28
3.2.1. Variabel Penelitian	28
3.2.2. Definisi Operasional.....	28
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	30
3.3.1. Populasi	30
3.3.2. Sampel.....	30
3.3.3. Pemilihan Sampel.....	31
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	32
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	32
3.4.2. Bahan Penelitian.....	32
3.5. Cara Penelitian	33
3.5.1. Prosedur Penelitian.....	33
3.6. Alur Penelitian.....	41
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	42
3.7.1. Tempat Penelitian	42

3.7.2. Waktu Penelitian	42
3.8. Analisis Hasil	42
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	43
4.1. Hasil Penelitian	43
4.1.1. Uji Non-Parametrik	44
4.1.2. Jumlah M2 dan Level Resistensi Insulin.....	46
4.2. Pembahasan.....	47
4.2.1. Resistensi Insulin.....	47
4.2.2. M2	52
4.3. Keterbatasan Penelitian	57
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	58
5.1. Kesimpulan.....	58
5.2. Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	64



DAFTAR SINGKATAN

AGB	: <i>Adjustable Gastric Band</i>
ARCN	: <i>Arcuate Nucleus Ventromedial</i>
BAT	: <i>Brown Adipose Tissue</i>
BPD-DS	: <i>Bilio-Pancreatic Diversion</i>
CCK	: <i>Cholecystokinin</i>
EWL	: <i>Excess Wight Loss</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
M2	: <i>Makrofag 2</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
NPY	: <i>Neuropeptide Y</i>
OAT	: <i>Omentum Adipose Tissue</i>
RYGB	: <i>Roux-en-Y Gastric Bypass</i>
SG	: <i>Sleeve Gastrectomy</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>

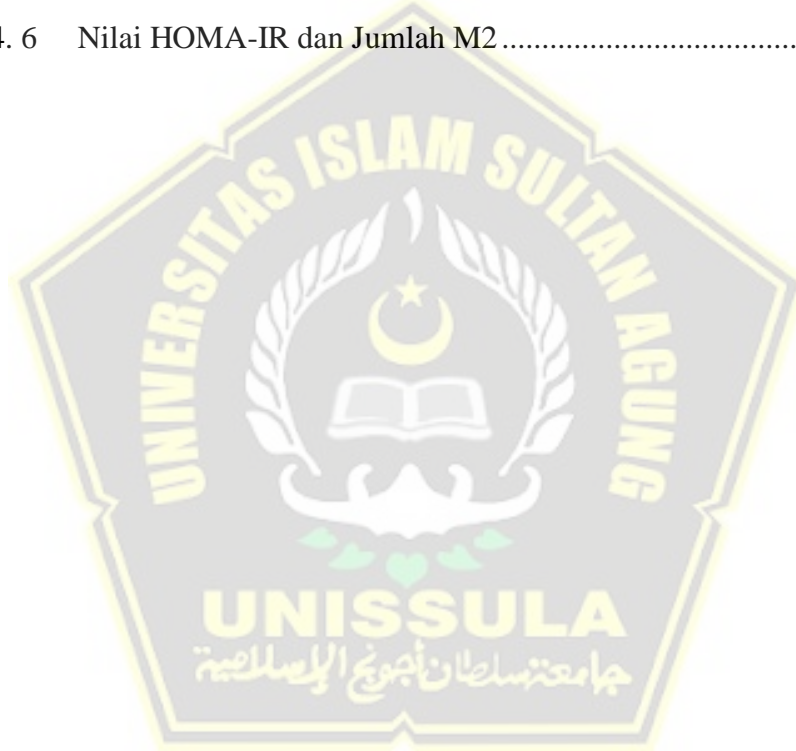
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme umpan balik pengaturan asupan makan.....	9
Gambar 2.2	Regulasi Makanan dari ARCN.....	10
Gambar 2.3	Kelebihan energi.....	12
Gambar 2.4	Macam Macam Pembedahan bariatrik :.....	18
Gambar 2.5	Kerangka Teori.....	26
Gambar 2.6	Kerangka Konsep.....	27
Gambar 3.1	Alur Penelitian.....	41



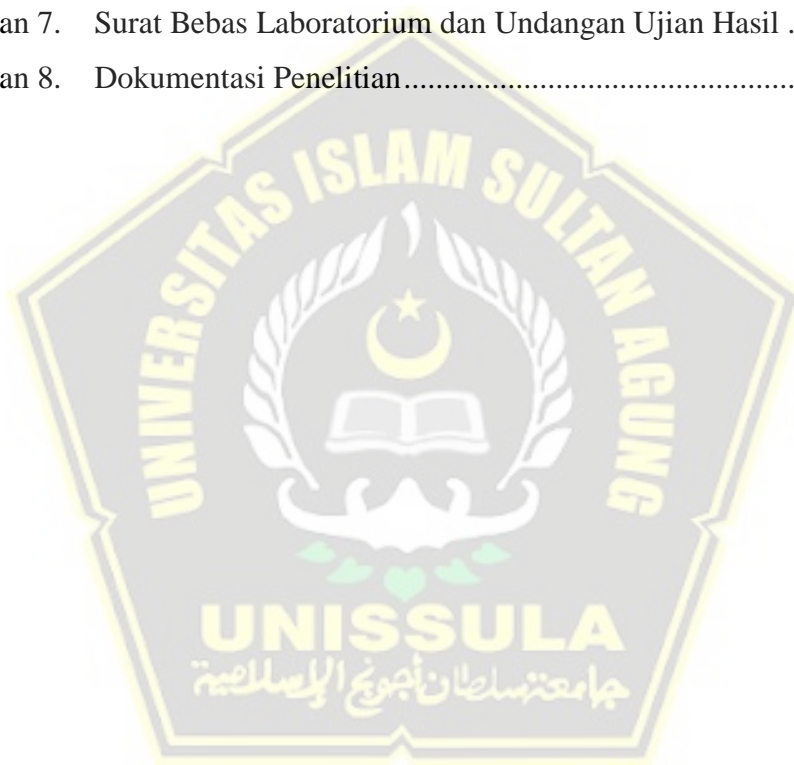
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Rumus pengukuran IMT	6
Tabel 2.2	Kategori obesitas menurut IMT	6
Tabel 2.3	Perhitungan resistensi insulin dengan HOMA-IR	13
Tabel 4.1	Uji Normalitas dan Homogenitas	44
Tabel 4.2	Uji Kruskal-Wallis HOMA-IR	45
Tabel 4.3	Uji Kruskal-Wallis M2	45
Tabel 4.4	Uji Mann-Whitney HOMA-IR	45
Tabel 4.5	Uji Mann-Whitney M2	46
Tabel 4.6	Nilai HOMA-IR dan Jumlah M2	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Analisis Deskriptif HOMA-IR.....	64
Lampiran 2.	Uji Normalitas, Analisis Kruskal Wallis, dan Mann-Whitney HOMA-IR.....	65
Lampiran 3.	Hasil Analisis Deskriptif M2.....	67
Lampiran 4.	Uji Normalitas, Analisis Kruskal Wallis, dan Mann-Whitney M2	68
Lampiran 5.	Ethical Clearance.....	69
Lampiran 6.	Surat Izin Penelitian	70
Lampiran 7.	Surat Bebas Laboratorium dan Undangan Ujian Hasil	71
Lampiran 8.	Dokumentasi Penelitian.....	74



INTISARI

Obesitas merupakan penumpukan lemak berlebih pada tubuh. Penumpukan ini mengganggu regulasi fungsi tubuh yang mengakibatkan naiknya sitokin pro-inflamasi dan turunnya sitokin anti inflamasi, kondisi ini mengakibatkan inflamasi kronis derajat rendah. Penumpukan lemak dapat mengganggu fungsi persinyalan insulin sehingga mengakibatkan diabetes mellitus. Terapi bedah bariatrik dengan terapi adjuvant menjadi salah satu pilihan yang dapat diambil untuk menurunkan kadar lemak dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *omentoplasty* pankreas dan pemberian MSC secara sistemik-terhadap M2 dan resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan SG.

Pada penelitian ini menggunakan sampel 24 ekor tikus Galur Wistar Jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu SG sebagai kontrol positif, Sham sebagai kontrol negatif, SG dengan *omentoplasty* pankreas dan SG dengan pemberian terapi MSC intraperitoneal sebagai kelompok perlakuan dengan menggunakan rancangan penelitian *post test only control group design*.

Setelah diberikan perlakuan, didapatkan rerata jumlah M2 pada kelompok pertama hingga keempat sebesar $2013,17 \pm 933,04$, $4504,50 \pm 935,44$, $13645,50 \pm 1766,32$, $14065,50 \pm 9343,16$ %area. Rerata nilai HOMA-IR secara berurutan kelompok satu hingga empat sebesar $87,02 \pm 0,44$, $69,01 \pm 2,05$, $56,76 \pm 6,40$, dan $49,82 \pm 1,07$ pg/ml. Analisis data menunjukkan data terdistribusi tidak normal dan tidak homogen. Uji kruskal wallis empat kelompok didapatkan perbedaan bermakna dikarenakan $p < 0,05$ pada M2 dan HOMA-IR. Uji *Mann-Whitney* menunjukkan perbedaan yang signifikan seluruh kelompok HOMA-IR dan signifikan pada Sham dibandingkan SG dan SG-Omen, serta SG dibandingkan SG-Omentoplasty pada M2.

Terdapat pengaruh *omentoplasty* dan pemberian MSC terhadap M2 dan resistensi insulin pada tikus obesitas dengan diabetes mellitus tipe 2 yang dilakukan SG *per laparoscopy*.

Kata kunci: M2, Resistensi Insulin, Obesitas, Sleeve Gastrectomy, Omentoplasty, MSC

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas menurut WHO 2017 yaitu kelebihan jaringan lemak baik regional maupun sentral ataupun dapat keduanya yang bisa meningkatkan resiko dari berbagai penyakit bagi kesehatan (Zhang and Ma, 2018). Menurut Riskesdas, di Indonesia terjadi peningkatan presentase obesitas sebanyak 8,2% dari tahun 2013 ke 2018 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Pada obesitas terjadi penumpukan *White Adipose Tissue* (WAT) dimana WAT ini yang memegang peranan dalam resistensi insulin. Dewasa ini telah berkembang terapi konvensional penurunan berat badan dan resistensi insulin namun untuk tingkat kepatuhannya sendiri masih rendah sehingga diperlukan adanya terapi berbasis sel yang dapat dipilih menjadi alternatif terapi (Kleinert *et al.*, 2018)

Akumulasi WAT yang banyak pada pasien obesitas dapat menimbulkan adanya perubahan biokimia dari regulasi hormone seperti disregulasi hormone ghrelin yang dihasilkan pada fundus gaster yang akan memberi sinyal lapar dan leptin yang akan mengirimkan sinyal kenyang (Facey *et al.*, 2017). Selain adanya perubahan regulasi hormon, akumulasi WAT yang banyak akan mengakibatkan inflamasi kronis derajat rendah, dimana hal dapat menyebabkan naiknya sitokin pro inflamasi dan turunnya sitokin anti inflamasi yang menyebabkan terganggunya persinyalan insulin. Terganggunya persinyalan insulin dapat menyebabkan tubuh jatuh dalam

kondisi resistensi insulin yang berimbas pada diabetes mellitus tipe 2 (Koca, 2017).

Pasien dengan akumulasi WAT tinggi dengan keadaan diabetes mellitus tipe 2 biasanya diberi pengobatan konvensional yang berfokus dalam mengontrol kadar gula darah namun tidak menyertakan bagaimana cara meregenerasi sel beta pankreas yang rusak akibat inflamasi ditambah lagi dengan kenyataan rendahnya tingkat kepatuhan dari penderita untuk mengonsumsi obat sehingga perlu adanya terapi alternatif yaitu menggunakan terapi pembedahan salah satunya menggunakan metode restriksi yaitu *Sleeve Gastrectomy (SG)* (Hagman *et al.*, 2018). Prosedur SG merupakan prosedur dimana dilakukan pengurangan volume gaster dengan memotong pada fundus gaster sehingga asupan makanan yang masuk dapat turun dikarenakan turunnya volume gaster (Still and Sarwer, 2020). Pada penelitian sebelumnya dilakukan prosedur SG pada pasien obesitas dengan diabetes mellitus tipe 2 namun ada masalah baru yang timbul yaitu dimana inflamasi belum turun dan jumlah M2 belum naik, padahal M2 ini berfungsi untuk melepas agen anti inflamasi yang berfungsi memproteksi jaringan dengan cara melepaskan faktor untuk memperbaiki jaringan secara signifikan setelah setahun dilakukan terapi SG (Hagman *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan Sun *et al.* menyebutkan bahwa Pemberian MSC efektif dalam menurunkan inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin dengan cara mensupresi parameter resistensi insulin yaitu *nod-like receptor protein 3 (NLRP3)* dimana NLRP3 ini dapat meregulasi sitokin pro

inflamasi seperti IL-1 β and IL-18 yang dapat mengakibatkan kerusakan pada pankreas (Sun *et al.*, 2017).

Berangkat dari keadaan tersebut diperlukan adanya terapi *adjuvant* berbasis sel pada pasien obesitas dengan diabetes mellitus tipe 2 pasca dilakukan operasi SG dimana terapi *adjuvant* ini gunanya untuk mempercepat turunnya inflamasi dan meningkatkan anti inflamasi dalam tubuh serta dapat membantu merevitalisasi sel sel beta pankreas yang rusak karena terkena inflamasi. Terapi berbasis sel tersebut membutuhkan adanya sel yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel yang dapat ditemukan pada Omentum (Kehagias *et al.*, 2016). Pengambilan omentum sendiri dapat dilakukan dengan *omentoplasty*. Omentum terdapat *milky spot* yang bersifat imunoregulator. Selain didapatkan adanya *milky spot*, pada omentum juga didapatkan adanya *Mesenchymal Stem Cell (MSC)* dimana MSC ini bersifat dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel seperti sel hepatosit, sel tulang, bahkan sel islet pankreas dengan mekanisme melepaskan faktor anti inflamasi dan melepaskan *growth factor* pada jaringan yang rusak (Di Nicola, 2019).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah *omentoplasty* pankreas dan *mesenchymal stem cell* berpengaruh terhadap jumlah M2 dan resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan SG?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh *omentoplasty* pankreas dan pemberian mesenchymal stem cell secara sistemik–terhadap M2 dan resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan SG.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata jumlah M2 pada tikus obesitas yang dilakukan SG
- b. Mengetahui rerata jumlah M2 pada tikus obesitas yang dilakukan SG dan dilakukan *Omentoplasty* pankreas
- c. Mengetahui rerata jumlah M2 pada tikus obesitas yang dilakukan SG dan pemberian MSC sistemik
- d. Mengetahui rerata nilai HOMA-IR pada tikus obesitas yang dilakukan SG
- e. Mengetahui rerata nilai HOMA-IR pada tikus obesitas yang dilakukan SG dan *omentoplasty* pankreas
- f. Mengetahui rerata nilai HOMA-IR pada tikus obesitas yang dilakukan SG dan pemberian MSC secara sistemik
- g. Mengetahui kelompok mana yang mengalami perbedaan jumlah M2 dan resistensi insulin
- h. Mengetahui perbedaan jumlah M2 dan resistensi insulin pada berbagai kelompok perlakuan

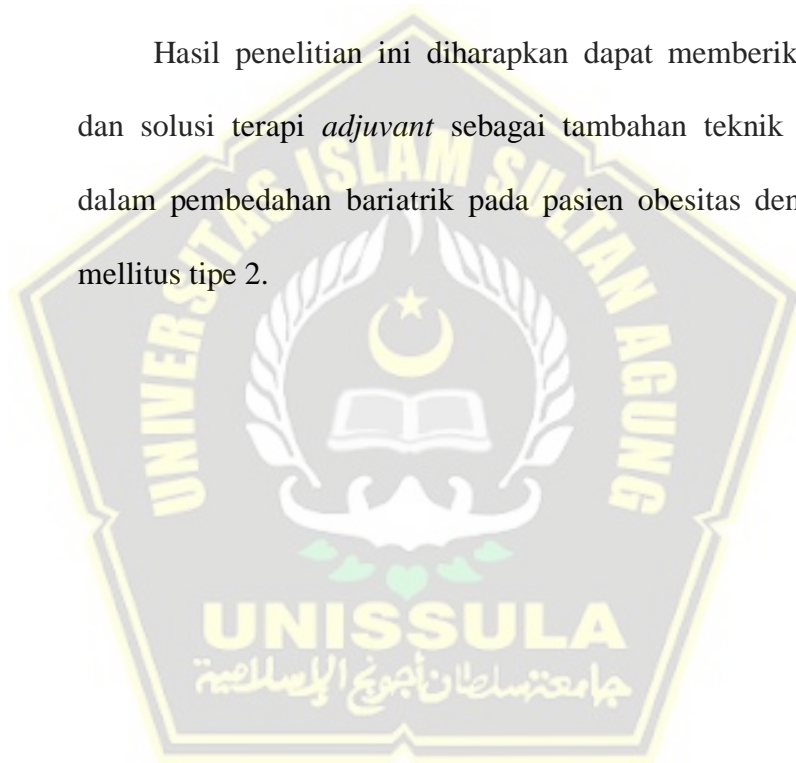
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menemukan terapi *adjuvant* sebagai tambahan teknik operasi baru pada pembedahan bariatrik di pasien obesitas dengan diabetes mellitus tipe 2 sebelum diterapkan pada manusia.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan solusi terapi *adjuvant* sebagai tambahan teknik operasi baru dalam pembedahan bariatrik pada pasien obesitas dengan diabetes mellitus tipe 2.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

2.1.1. Definisi Obesitas dan Penggolongan Obesitas

Obesitas dapat diartikan sebagai adanya peningkatan timbunan lemak dalam tubuh yang dapat mengakibatkan adanya gangguan fungsi tubuh. Adanya peningkatan timbunan lemak ini secara klinis dapat diukur dengan pengukuran indeks masa tubuh (IMT) (Nguyen *et al.*, 2020). Pengukuran IMT dapat menggunakan rumus yaitu :

Tabel 2.1 Rumus pengukuran IMT

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

Pada orang normal biasanya mempunyai IMT 18,5-24,9 kg/m². Seseorang yang memiliki IMT lebih dari 30 kg/m² dapat dikatakan sebagai obesitas dan seseorang dapat dikatakan *underweight* apabila ia memiliki IMT <18,5 kg/m². Berpatokan pada IMT, WHO mengklasifikasikan obesitas dalam tabel berikut ini :

Tabel 2. 2 Kategori obesitas menurut IMT

Klasifikasi	IMT WHO (kg/m ²)	IMT Asia Pasifik (kg/m ²)
<i>Underweight</i>	<18,5	<18,5
Normal	18,5-24,9	18,5-22,9
<i>Overweight</i>	25-29,9	23-24,9
Obesitas	≥30	≥25

Adanya kelebihan akumulasi lemak atau obesitas ini dapat memicu berbagai gangguan kesehatan seperti penyakit kardiovaskuler, hipertensi, diabetes mellitus tipe 2 yang akan menyebabkan menurunnya kualitas hidup dari suatu individu (Lim *et al.*, 2017).

2.1.2. Patofisiologi Obesitas

2.1.2.1. Kontrol Terhadap Intake Makanan

Kelebihan intake makanan erat kaitannya dengan obesitas. Peningkatan intake makanan mengakibatkan banyak kalori yang dimasukkan melalui mekanisme stimulasi rasa lapar, apabila jumlahnya berlebihan dapat mengakibatkan obesitas (Nguyen *et al.*, 2020).

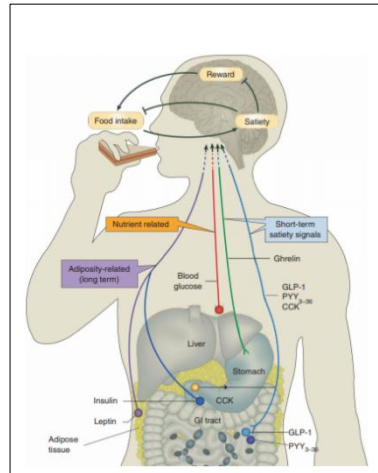
Stimulasi rasa lapar diatur di hypothalamus bagian lateral dengan melalui perantara hormone yaitu leptin yang dihasilkan oleh sel lemak dan ghrelin yang dihasilkan oleh sel enteroendokrin yang berada di usus. (Nguyen *et al.*, 2020)

Mekanisme kerja leptin berbanding terbalik dengan ghrelin. Pada saat lapar secara fisiologis hypothalamus akan memicu reaksi kompleks untuk merangsang keluarnya hormone ghrelin dari sel enteroendokrin di usus. Sementara pada saat kenyang hypothalamus juga akan meregulasi hormone leptin untuk memberikan stimulasi rasa kenyang.

Biasanya pada orang obesitas terjadi disregulasi dari hormone leptin yang berfungsi sebagai stimulasi rasa kenyang yang berdampak pada kenaikan asupan makanan yang masuk dalam tubuh (Wilkinson and Imran, 2019).

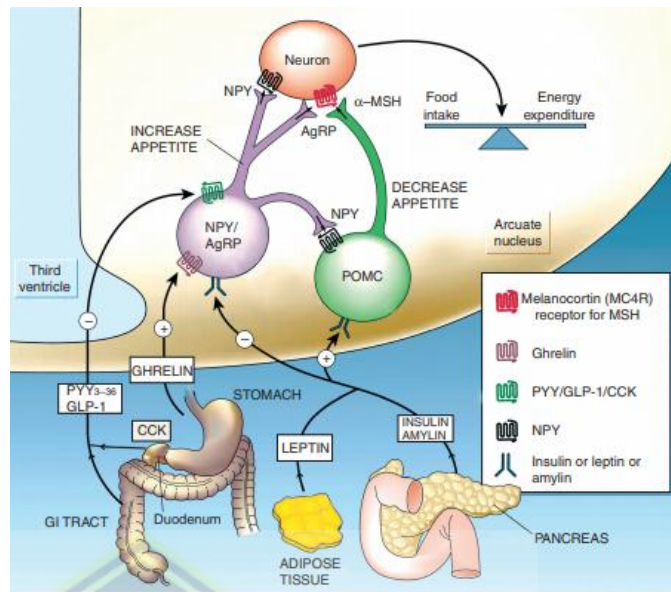
2.1.2.2. Hipotalamus sebagai pusat pengaturan makan

Pusat pengaturan makan diregulasi oleh hypothalamus. Bagian hypothalamus yang paling berpengaruh terhadap control makanan dan homeostasis leptin adalah ARCN atau *arcuate nucleus ventromedial*. Pada bagian ini leptin akan mensupresi neuropeptide Y yaitu suatu senyawa yang menstimulasi rasa lapar sehingga akan timbul respon kenyang. Neuropeptide Y (NPY) dan agouti-related protein (AGRP) bersama sama akan menimbulkan rasa lapar dan mensupresi pengeluaran energi sedangkan neuron propiomelanocortin (POMC) akan menstimulasi timbulnya rasa kenyang dan meningkatkan pengeluaran energy. (Hall, 2016) Regulasi ini diatur oleh neuroendokrin yang mengatur mekanisme umpan balik dengan mengintegrasikan antara system saraf pusat, saluran pencernaan, dan jaringan lemak (Wilkinson and Imran, 2019).



Gambar 2. 1 Mekanisme umpan balik pengaturan asupan makan.

Dalam mekanisme umpan balik keseimbangan energy, ada beberapa hormon yang turut serta, yaitu hormon CCK(cholecystokinin), ghrelin, insulin. Pada saat tubuh kita merasa lapar, bagian batang otak kita telah menerima rangsangan dari lambung yang dalam keadaan tak terisi. lambung yang tak terisi ini juga menstimulasi keluarnya hormon ghrelin, dimana ghrelin ini akan menstimulasi teraktivasinya neuron NPY sebagai respon rasa lapar sekaligus menstimulasi keluarnya PVN sebagai respon untuk menginhibisi pembuangan energi. Sementara saat kita merasa kenyang, batang otak kita akan menerima respon kenyang dari lambung yang sudah terisi. dimana pada keadaan ini CCK, GLP dan NPY sudah teraktivasi membentuk perasaan kenyang sekaligus menstimulasi pembuangan energi pada PV (Kumar, 2017).



Gambar 2. 2 Regulasi Makanan dari ARCn

Regulasi umpan balik keseimbangan energy tak hanya dapat dilakukan oleh organ pencernaan melainkan dapat langsung dilakukan oleh jaringan lemak. Jaringan lemak akan mensekresikan hormone leptin dan adiponektin. Adiponektin secara langsung dialirkan ke sirkulasi darah dan leptin yang bekerja untuk menstimulasi rasa kenyang. Pada pasien obesitas sering dijumpai kadar leptin yang tinggi sehingga menimbulkan resistensi leptin yaitu keadaan tubuh tahan terhadap rasa kenyang (Nguyen *et al.*, 2020).

2.1.3. Hubungan Obesitas dengan Resistensi Insulin pada Diabetes

Tipe 2

Obesitas mempunyai pengaruh yang cukup untuk menimbulkan inflamasi kronis derajat rendah sehingga dapat

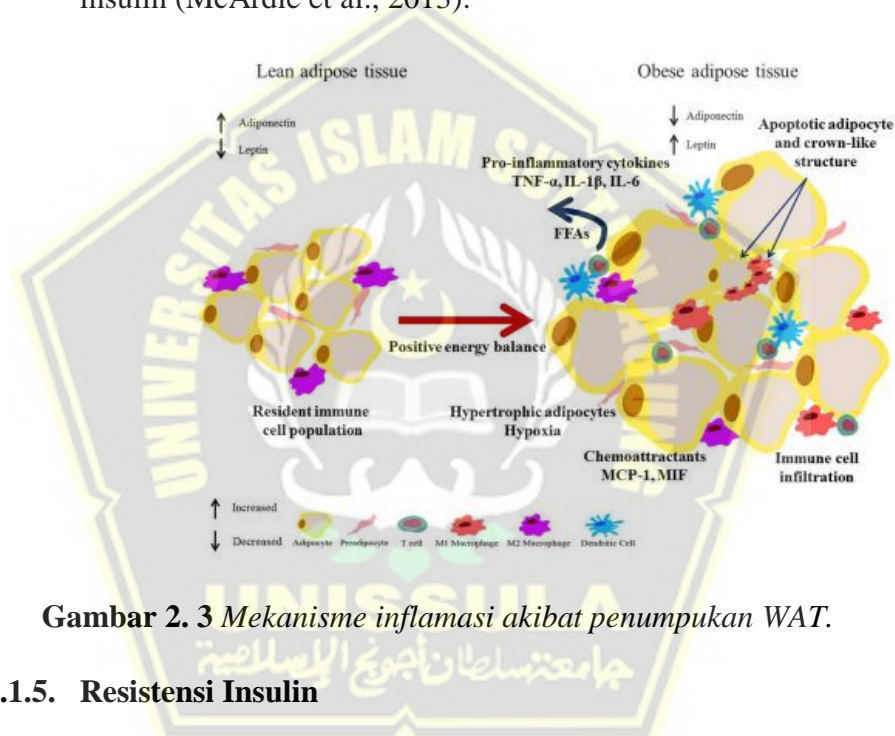
menyebabkan resistensi insulin yang mana akan menimbulkan diabetes tipe 2. Turunnya sitokin anti inflamasi seperti M2 saat terjadi inflamasi kronis juga dapat menyebabkan resistensi insulin (Wang *et al.*, 2018).

2.1.4. Jaringan Adiposa pada Pasien Obesitas Menginduksi Inflamasi dan Resistensi Insulin

Tubuh manusia mempunyai 2 macam jaringan adiposa yaitu WAT (*White Adipose Tissue*) dan BAT (*Brown Adipose Tissue*), dimana BAT berfungsi sebagai regulasi suhu tubuh yang jumlahnya kian dewasa semakin sedikit sedangkan WAT berfungsi sebagai penyimpan dan memindahkan cadangan makanan berupa lemak, trigliserida apabila dibutuhkan. Kenaikan jumlah WAT dalam tubuh erat kaitannya dengan resistensi insulin. (Nguyen *et al.*, 2020). Dalam hal ini kenaikan WAT akan menginduksi lepasnya FFA (*Free Fatty Acid*) dimana FFA ini akan mengganggu persinyalan insulin dengan menginduksi sitokin pro inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , TNF- α , leptin, adiponektin, dan *monocyte chemoattractant protein -1* (MCP-1) yang berfungsi sebagai regulator pengaturan glukosa dan lipid. Peningkatan FFA juga dapat menekan sitokin anti inflamasi yaitu IL-10 dimana sitokin ini sebagai factor proteksi untuk melindungi dari disregulasi glukosa dan lipid. (McArdle *et al.*, 2013)

Kelebihan energi menyebabkan ekspansi yang disertai pembesaran pada sel lemak yang menyekresikan molekul

chemoattractants seperti MCP-1 yang dapat dilihat pada tabel 2.3 dimana hal ini dapat menyebabkan diproduksinya sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6. adanya migrasi dari sitokin sitokin ini menyebabkan tersekresinya makrofag M1 dimana sifatnya pro inflamasi dan supresi sitokin anti inflamasi yang menyebabkan naiknya nilai FFA. adanya hal ini dapat mengacaukan regulasi insulin dimana hal ini dapat mengakibatkan resistensi insulin (McArdle et al., 2013).



Gambar 2.3 Mekanisme inflamasi akibat penumpukan WAT.

2.1.5. Resistensi Insulin

Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa, sedangkan resistensi insulin adalah kondisi dimana terjadi ketidak mampuan biologis dari organ target insulin untuk merespon adanya stimulasi dari hormon insulin yang mengakibatkan meningkatnya kadar glukosa sehingga menyebabkan hiperinsulinemia. Dalam hal ini

organ target yang dimaksudkan adalah hati, jaringan adipose, dan otot (Peng *et al.*, 2018).

Terganggunya regulasi insulin dapat menyebabkan hati untuk melakukan metabolisme glukosa sehingga dapat mengakibatkan hiperglikemia. Dalam otot keadaan resistensi insulin dapat mengakibatkan berkurangnya sintesis dari glikogen. Pada pasien obesitas kenaikan jaringan lemak dapat menginduksi MCP-1 yang akan menstimulasi monosit masuk ke jaringan adiposa, monosit yang masuk ini akan berubah menjadi M1, dimana M1 ini yang akan menimbulkan inflamasi derajat rendah yang dapat mengakibatkan terganggunya regulasi insulin (Qi *et al.*, 2019).

Resistensi insulin dapat diukur dengan HOMA-IR. HOMA-IR sendiri merupakan indeks yang difungsikan untuk menilai resistensi insulin dan pemulihan kadar glukosa (Žarković *et al.*, 2017).

Tabel 2.3 Perhitungan resistensi insulin dengan HOMA-IR

$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Kadar Glukosa (mmol)/L} \times \text{Kadar Insulin (mIU/L)}}{405}$
--

Dari perhitungan diatas menurut Mawarti pada tahun 2012 apabila hasil dari HOMA-IR $\leq 1,4$ artinya masih dianggap sebagai normal, namun apabila hasil perhitungan HOMA-IR 1,4-2 dianggap telah mengalami resistensi insulin (Mawarti *et al.*, 2012).

2.1.5.1. M2 dengan Resistensi Insulin

IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang diproduksi oleh M2, dimana IL-10 ini merupakan factor protektif dari gangguan regulasi metabolic dan resistensi insulin. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Maeve pada tahun 2013, Penurunan berat badan berkorelasi positif dengan menaikkan kadar IL-10 sehingga yang berakibat pada turunnya sitokin pro inflamasi yang dapat mengakibatkan inflamasi derajat rendah yang mengakibatkan resistensi insulin (McArdle *et al.*, 2013).

2.1.6. Indikasi Pembedahan

Pada pasien obesitas terjadi peningkatan jaringan adiposa dalam tubuh dalam media penyimpanan cadangan makanan sebagai kompensasi adanya peningkatan pola makan yang menyebabkan inflamasi kronis sehingga mengakibatkan terbentuknya sitokin pro inflamasi yang menyebabkan lipolisis. inflamasi kronis juga menyebabkan menurunnya sitokin anti inflamasi IL-10 yang berfungsi sebagai faktor protektif. kurang patuhnya pasien obesitas terhadap terapi medikamentosa dalam mengatur berat badan dan sindrom metabolik menjadi salah satu alasan bahwa terapi pembedahan bariatrik menjadi salah satu terapi pilihan (Still and Sarwer, 2020).

Pembedahan bariatrik disarankan pada pasien yang memiliki IMT diatas 40 kg/m² dan pasien dengan IMT berkisar antara 35 sampai 40 kg/m² yang mempunyai faktor resiko tinggi. Faktor resiko tinggi yang dimaksudkan adalah pasien dengan IMT 35 sampai 40kg/m² dengan kondisi hipertensi, diabetes mellitus, masalah pada jantung dan paru seperti hipoventilasi dan kardiomiopati yang disebabkan oleh obesitas. Selain kriteria 2 diatas, pembedahan bariatrik juga diperuntukkan bagi pasien dengan IMT kurang 40 kg/m² yang menderita hiperlipidemia, inkontinensia urin, *gastroesophageal reflux disease*, *non alcoholic fatty liver disease* (Nguyen *et al.*, 2020).

Lingkar pinggang juga dapat menjadi dijadikan sebagai ukuran dalam obesitas. Apabila didapatkan lingkar pinggang 40 inchi atau 102 cm pada laki laki dan 35 inchi atau 88 cm pada perempuan sudah dapat dikategorikan sebagai obesitas. Kombinasi penggunaan IMT dan lingkar pinggang sebagai kriteria indikasi pembedahan merupakan kombinasi yang baik (Nguyen *et al.*, 2020).

Konferensi NIH pada tahun 1991 menyebutkan tidak ada usia minimal untuk prosedur ini selagi sesuai dengan kriteria, namun semua kriteria disesuaikan dengan keadaan pasien seperti memperhatikan ras dikarenakan pada ras Asia perhitungan IMT harus dikurangi 2,5 kg/m² (Nguyen *et al.*, 2020).

2.1.7. Kontraindikasi Pembedahan Pada Pasien Obesitas Dengan Diabetes Tipe 2

Ada beberapa kondisi dimana terapi pembedahan bariatrik tidak dapat diperlakukan, yaitu pada pasien dengan kondisi penyakit gagal jantung, DM tipe 1 kecuali dengan indikasi SG, stadium akhir dari pengakit paru, dan pasien dengan kanker yang masih dalam pengobatan. Selain itu pasien dengan sirosis hepatis yang disertai hipertensi porta tidak diperbolehkan, hanya pada pasein dengan sirosis yangl masih stabil saja yang diperbolehkan. Pasien dengan ketergantungan alkohol dan gangguan psikiatrik juga tidak direkomendasikan. Untuk ibu hamil 12-18 minggu terapi pembedahan bariatric juga dapat ditunda terlebih dahulu (Nguyen *et al.*, 2020).

2.2. Pembedahan Bariatrik

Pembedahan bariatrik merupakan sebuah metode pembedahan operatif yang mengubah struktur anatomi dan fungsi dari organ-organ digestif. Dengan mengubah struktur anatomi dan fungsi dari organ organ digestif diharapkan dapat mengubah “set point” dalam regulasi berat badan sehingga didapatkan adanya penurunan nafsu makan, dan perubahan hormonal pada orang orang obesitas sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin.(Frikke-Schmidt *et al.*, 2016)

Pembedahan bariatrik dapat menurunkan jaringan adipose yang ada di dalam tubuh, menurut penelitian yang dilakukan Schmidt 2016,

pembedahan bariatric efektif menurunkan setengah dari total jaringan adipose yang ada di dalam tubuh. Penurunan jaringan adiposa menyebabkan turunnya sitokin pro inflamasi dan naiknya sitokin anti inflamasi. Pada penelitian yang dilakukan Philip dan Grayson 2020 menyebutkan bahwa penurunan jaringan adiposa melalui pembedahan bariatric metode RYGB pada pasien obesitas dengan diabetes mellitus, akan meningkatkan frekuensi sel beta pankreas dalam memproduksi IL-10 melalui pengaktifan sistem imun tubuh yang menyebabkan naiknya M2. Namun pada penelitian ini menyebutkan berbeda teknik operasi bariatrik juga dapat menyebabkan adanya perbedaan perubahan kadar IL-10. (Frikke-Schmidt *et al.*, 2016)

Secara konvensional pembedahan bariatric dapat dikategorikan menjadi 3 kategori utama yaitu restriktif, malabsorptif dan kombinasi keduanya. (Nguyen *et al.*, 2020) Metode pembedahan bariatrik restriktif yaitu prosedur pembedahan bariatrik dengan cara mengurangi kapasitas lambung dengan membuatnya menjadi kecil sehingga makanan yang ditampungpun sedikit (Nguyen *et al.*, 2020). Metode yang termasuk didalamnya adalah RYGB (*Roux-en-Y Gastric Bypass*, AGB (*adjustable gastric band*) dan *Sleeve Gastrectomy* (Nguyen *et al.*, 2020).

Metode selanjutnya yaitu metode pembedahan bariatrik malabsorbtif yaitu prosedur pembedahan bariatrik dengan membuat lajur baru sehingga diharapkan tidak efektifnya penyerapan nutrisi dari makanan meskipun jumlah makanan yang dikonsumsi banyak. Metode yang termasuk dalam kelompok ini adalah BPD (*Bilio-pancreatic diversion*) atau *jejuno illeal by*

pass dan BPS-BD (Bilio-pancreatic diversion with duodenal switch) (Nguyen *et al.*, 2020).

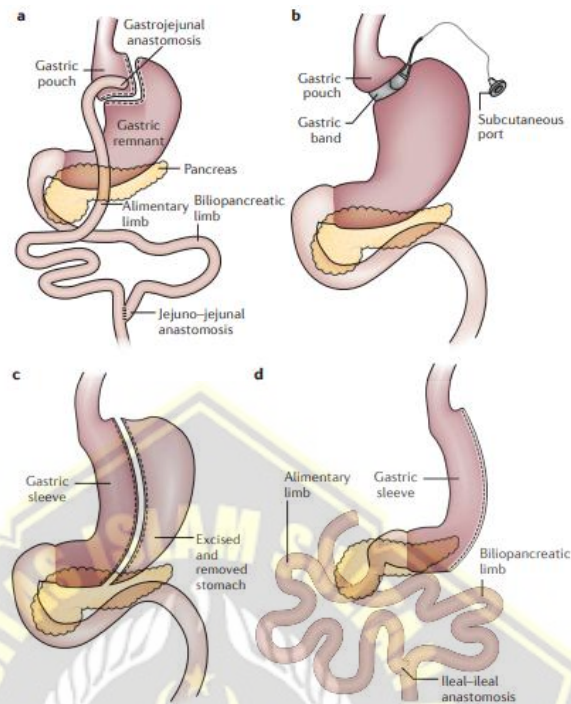


Figure 1 | Common bariatric surgical procedures. a) Roux-en-Y gastric bypass. b) Adjustable gastric band. c) Sleeve gastrectomy. d) Biliopancreatic diversion with duodenal switch.

Gambar 2. 4 Macam Macam Pembedahan bariatrik :

- a. RYGB atau *Roux-en Y gastric bypass*
- b. AGB atau *Adjustable Gastric Band*
- c. SG atau *Sleeve Gastrectomy*
- d. BPD-DS atau *Biliopancreatic diversion with duodenal switch*

Kesuksesan dari terapi pembedahan bariatrik diukur dengan EWL atau *excess weight loss*. EWL merupakan suatu komponen untuk menilai berapa berat badan yang diharapkan pasca terapi pembedahan bariatrik yang mulanya kelebihan menjadi berat badan yang sesuai sesuai dengan prosedur pembedahan bariatrik yang dipilih. Pada metode BPD dan atau BPD-DS EWL yang dapat dicapai sebesar 79% dimana angka ini termasuk tinggi dibandingkan dengan metode yang lain seperti RYGB sebesar 60-70%, SG

sebesar 50-60% dan yang terendah oleh AGB sebesar 45-50%. Perlu diingat metode dengan EWL tertinggi juga mempunyai komplikasi yang tinggi pula (Nguyen *et al.*, 2020).

2.2.1. SG

SG merupakan salah satu jenis bedah bariatric yang menggunakan metode restriksi yaitu metode mengurangi dari gaster. Metode ini banyak dipilih pasien dikarenakan memiliki komplikasi yang minimal dan efek penurunan berat badan yang relative cepat (Still and Sarwer, 2020).

Pada metode ini dilakukan pemotongan pada fundus gaster dan curvature mayor. Pemotongan ini akan mengakibatkan akan penurunan nafsu makan dikarenakan pemotongan pada fundus akan mengurangi ekspresi dari ghrelin. Ghrelin sendiri merupakan hormone yang dihasilkan di sel fundus gaster yang berfungsi untuk merangsang rasa lapar. Oleh karena itu, dengan penurunan ekspresi ghrelin akan membuat penurunan volume makanan yang masuk dimana efek jangka panjangnya yaitu penurunan berat badan (Kehagias *et al.*, 2016).

2.2.2. Efek pembedahan bariatric terhadap proses inflamasi subkutan di jaringan adiposa.

Dalam penelitian yang dilakukan Hagman pada tahun 2018 menyebutkan bahwa didapatkan adanya perbaikan kondisi metabolic pasien baik jangka pendek dan panjang tanpa secara drastis

menurunkan reaksi inflamasi yang disinyalir sebagai pemicu resistensi insulin. Pengukuran didasarkan pada penghitungan jumlah gen inflamasi, jumlah leukosit, dan imunfenotip pada jaringan lemak. Penelitian dilakukan pada dua kelompok pasien yang terdiri dari 6 pasien dilakukan SG dan 3 orang RYGB kemudian diamati selama 40 hari dimana tidak didapatkan penurunan signifikan dari reaksi inflamasi dan IMT (Hagman *et al.*, 2018)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hagman Tahun 2018 menyebutkan bahwa terjadi penurunan IMT signifikan pada 2 kelompok pasien yang terbagi dalam 4 pasien RYGB dan 10 pasien SG yang diamati selama 12 bulan. Selain terjadi penurunan IMT didapatkan adanya pemulihan kondisi metabolik yang ditandai dengan semakin berkurangnya kadar glukosa puasa dan indeks HOMA-IR yang menilai tingkat resistensi insulin. Selain dua hal diatas, dijumpai juga penurunan kadar sitokin pro inflamasi dalam pasien (Hagman *et al.*, 2018)

2.3. *Omentoplasty*

Omentoplasty berasal dari kata omentum yang merupakan penggantung dari organ organ yang ada di abdomen ke dinding abdomen yang tersusun atas jaringan adipose yang memiliki kemampuan dalam meregulasi system imun dan revitalisasi jaringan dan *plasty* yang artinya metode pembedahan (Di Nicola, 2019). *Omentoplasty* sendiri merupakan suatu metode pembedahan dengan melekatkan omentum pada organ yang

mengalami inflamasi dengan mengambil keuntungan yang dimiliki dari omentum yaitu kemampuan untuk membuat vaskularisasi, merevitalisasi jaringan. Omentum sendiri mengandung banyak agen seperti limfosit B, limfosit T, dan makrofag yang dapat meregulasi system imun. (Di Nicola, 2019)

2.3.1. Pengaruh *Omentoplasty* terhadap Inflamasi Kronik

Omentum selama ini dikenal sebagai agen imunologis yang berperan dalam proses inflamasi. Omentum juga dikenal sebagai jaringan yang memiliki fungsi seperti organ. Dalam fungsinya merevitalisasi jaringan omentum menyimpan stem cell pluripotent yang dikenal dengan MSC atau *Mesencymal stem cell*. MSC dalam klaster ini dapat berdiferensiasi menjadi precursor sel jantung, sel epitel bagian paru, hepatosit, sel sel neuron dan islet pankreas (Di Nicola, 2019). Dalam penelitian yang dilakukan Odula pada tahun 2018 menyebutkan bahwa terjadi perbaikan yang lebih baik pada pasien gastritis ulserasi yang diberi terapi *omentoplasty* dari pada yang tidak diterapi (Odula, 2018).

2.3.2. Terapi MSC pada Pasien Diabetes Tipe 2

Pemakaian obat antidiabetic dan injeksi insulin pada pasien obesitas dengan resistensi insulin untuk mengatur glukosa dalam tubuhnya digagas belum dapat mensupresi komplikasi yang terjadi pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Komplikasi yang sering ditimbulkan contohnya nefropati, neuropati, retinopati diabetikum.

Dengan alasan untuk memulihkan keadaan resistensi insulin serta untuk menekan komplikasi yang dapat terjadi terapi dengan menggunakan *stem cell* menjadi pilihan yang dapat dipertimbangkan (Zang *et al.*, 2017)

Stem cell memiliki karakteristik dapat berkembang menjadi berbagai jenis sel seperti sel tulang, sel darah, myosit dan lain lain. *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) sendiri memiliki karakteristik dapat berkembang menjadi sel islet pankreas baru bahkan sel islet hasil dari MSC memiliki fungsi yang lebih baik dalam menghasilkan insulin untuk meregulasi kadar glukosa. (Zang *et al.*, 2017)

MSC kaitannya dalam memperbaiki sel sel yang cacat dan tidak sempurna melalui tiga tahapan. Tahap yang pertama setelah diberikan secara sistemik, MSC ini dapat bergerak ke sel pusat yang mengalami cacat dan dapat berubah menyesuaikan lingkungannya melewati *vascular cell adhesion molecule1* (VCAM-1) dan *G-protein-coupled signalling*. Tahap kedua MSC ini akan menggantikan sel sel yang mengalami cacat dan memperbaiki fungsi organ tersebut. Tahap ketiga MSC mulai memproduksi *growth factor* yang tujuannya untuk meningkatkan fungsi fisiologis dari organ tersebut (Peng *et al.*, 2018)

2.4. Pengaruh *Omentoplasty* dan MSC terhadap Jumlah M2 pada Tikus Obesitas yang dilakukan SG

Omentoplasty dan MSC merupakan terapi *adjuvant* yang dapat diberikan kepada pasien obesitas dengan diabetes mellitus pasca dilakukan tindakan terapi bedah bariatric dengan metode SG. SG ini dinilai dapat membatasi kalori yang masuk ke dalam tubuh, adanya pembatasan kalori yang masuk ini dapat memberikan beberapa dampak dalam dalam regulasi hormon tubuh seperti penurunan leptin, penurunan ghrelin, dan penurunan trigliserid bertujuan untuk mengurangi kelebihan berat badan pada pasien (Kehagias *et al.*, 2016)

Penurunan berat badan pada pasien setelah dilakukan pembedahan bariatric tidak serta merta membuat reaksi inflamasi turun dengan cepat dimana hal ini berpengaruh pada jumlah M2 pada pasien tidak naik dengan cepat pula. Bahkan jumlah M2 dapat kembali turun setelah satu tahun pasca pasien dilakukan pembedahan bariatric. Oleh karena adanya itu penurunan jumlah M2 yang berlangsung dapat menimbulkan inflamasi kronis derajat rendah, dimana adanya inflamasi ini akan membuat resistensi insulin tetap berlangsung sehingga tetap memerlukan adanya terapi *adjuvant* (McArdle *et al.*, 2013).

M2 merupakan sitokin anti inflamasi yang didapatkan sebagai hasil dari konversi makrofag 1 dimana M2 ini berfungsi sebagai immunoregulator, meregulasi deposisi matriks, dan dapat menstimulasi *remodeling* pada jaringan yang rusak dengan cara menstimulasi keluarnya

sitokin anti inflamasi yaitu IL-10. Adanya M2 yang elevasi menandakan terbaruinya jaringan yang rusak (Lee, 2019).

Adapun beberapa keadaan yang dapat menimbulkan kenaikan jumlah M2 selain pada obesitas yaitu keganasan, contohnya pada penderita kanker payudara, lymphoma Hodgkin, kanker paru paru, dan kanker colorectal (Zhang *et al.*, 2017). Sedangkan resistensi insulin juga dapat timbul pada keadaan selain obesitas dengan diabetes tipe 2 yaitu pada kehamilan dan penyakit cardiometabolik (Al-ofi, 2019)

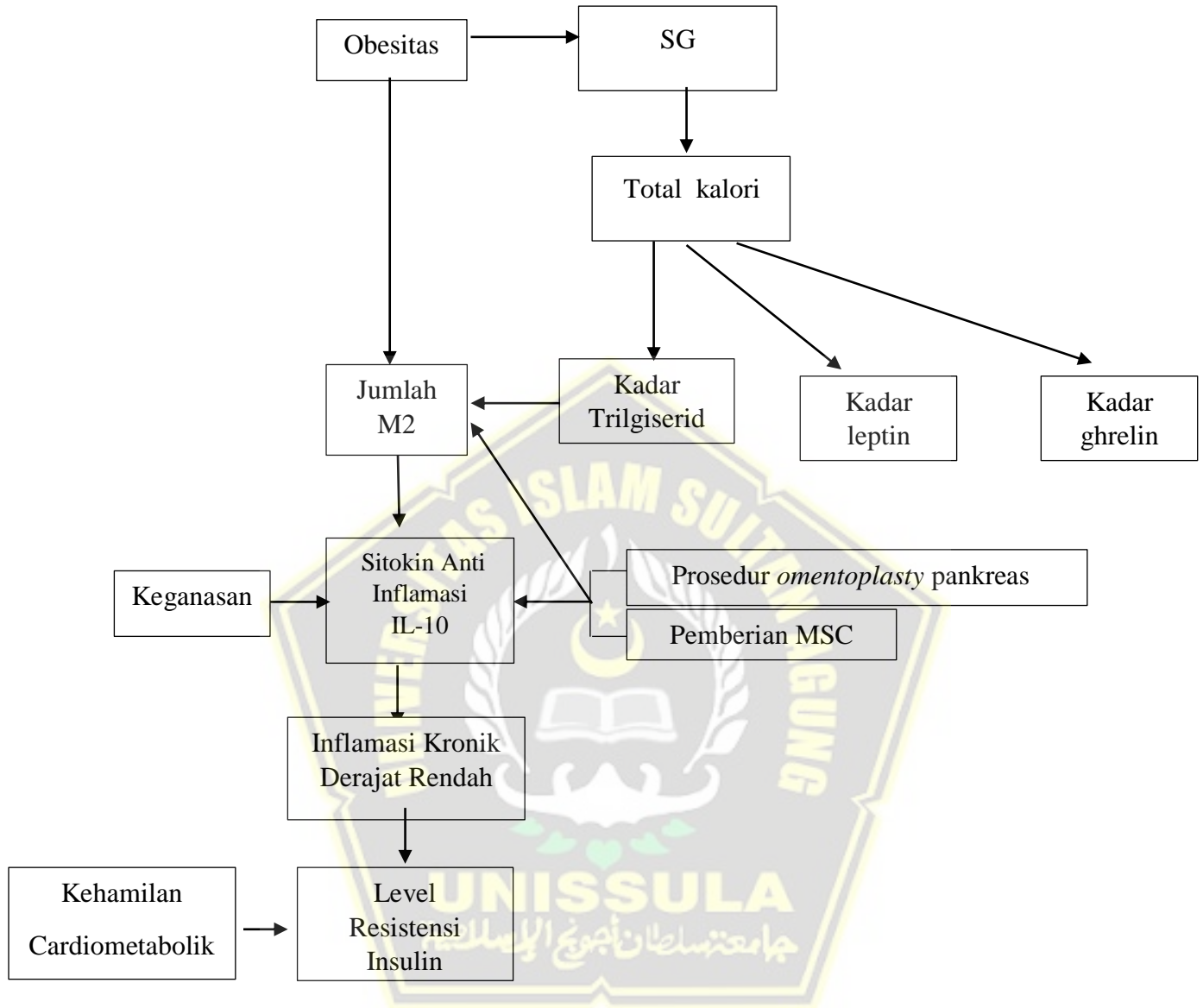
Omentoplasty merupakan salah satu pilihan terapi *adjuvant*. *omentoplasty* diambilkan dari omentum yang memiliki memiliki sifat dapat merevitalisasi sel dan jaringan karena dapat membuat pembuluh darah baru serta dapat meregulasi agen imunologis karena didalam omentum sendiri terdapat MSC. MSC sendiri mempunyai karakteristik dapat merevitalisasi sel sel yang rusak sehingga diharapkan dengan pemberian MSC dapat mensupresi reaksi inflamasi dan resistensi insulin pada pasien diabetes tipe 2 (Peng *et al.*, 2018).

Selain *omentoplasty*, MSC yang berasal dari luar tubuh juga dapat menjadi terapi alternatif *adjuvant* pasca pembedahan bariatric. Menurut penelitian Peng *et al.*, MSC ini mempunyai sifat dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel salah satunya sel islet pankreas dengan 3 tahapan mekanisme, yaitu tahap pertama MSC ini dapat bergerak ke sel pusat yang mengalami cacat dan dapat berubah menyesuaikan lingkungannya melewati *vascular cell adhesion molecule1 (VCAM-1)* dan *G-protein-coupled*

signalling. Tahap kedua MSC ini akan menggantikan sel sel yang mengalami cacat dan memperbaiki fungsi organ tersebut. Tahap ketiga MSC mulai memproduksi *growth factor* yang tujuannya untuk meningkatkan fungsi fisiologis dari organ tersebut dan diharapkan dapat menekan inflamasi pada pasien. Penurunan inflamasi ini ditandai adanya penurunan jumlah M2 dan resistensi insulin (Peng *et al.*, 2018)

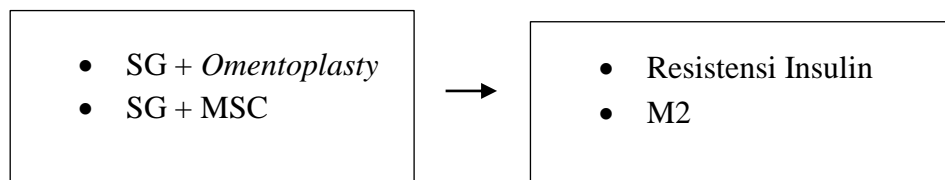


2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat pengaruh *omentoplasty* dan pemberian MSC terhadap M2 dan resistensi insulin pada tikus obesitas dengan diabetes mellitus tipe 2 yang dilakukan SG *per laparoscopy*.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian eksperimental ini menggunakan *randomized control trial* (RCT) dengan rancangan *post test only group design* terhadap tikus obesitas dengan resistensi insulin.

3.2. Variabel Penelitian Dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Terapi *adjuvant SG per laparoscopy*

SG dengan *omentoplasty* pankreas

SG dengan pemberian MSC Intraperitoneal

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Jumlah M2

Resistensi insulin

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Terapi adjuvant SG

Terapi *adjuvant* merupakan terapi tambahan yang diberikan pada pasien pasca menjalani SG (Nguyen *et al.*, 2020)

Pada penelitian ini terapi adjuvant yang dipergunakan yaitu *omentoplasty* dan pemberian MSC intraperitoneal.

Pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok yaitu :

1. Kontrol Negatif
2. SG
3. SG dengan *omentoplasty* pankreas
4. SG dengan MSC intraperitoneal

Skala data: Nominal

3.2.2.2. Jumlah M2

M2 merupakan sitokin anti inflamasi yang biasanya muncul saat terjadi inflamasi kronis yang berfungsi untuk meregenerasi jaringan yang rusak (Lee, 2019).

Jumlah M2 pada jaringan pankreas diukur secara semikuantitatif menggunakan imunohistokimia

Skala data: Rasio

3.2.2.3. Resistensi insulin

Resistensi insulin dapat diukur menggunakan HOMA-IR (*Hemeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*). (Hagman *et al.*, 2017). Perhitungan HOMA-IR menggunakan rumus kadar glukosa (mmol)/L dikalikan Kadar Insulin (mIU/L) dibagi 22,5.

Skala data: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dari penelitian ini berupa tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang mengalami obesitas.

3.3.2. Sampel

Hewan coba menggunakan tikus jantan galur wistar obesitas yang dilakukan SG. Tikus yang digunakan adalah tikus yang termasuk dalam kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini berupa tikus putih jantan galur wistar dengan metode *simple random sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk menentukan besar sampel pada penelitian ini sesuai dengan aturan WHO memakai rumus Freederer yaitu :

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

$$(4-1)(r-1) \geq 15$$

$$r \geq 6$$

t = banyak kelompok perlakuan

r = jumlah sampel minimal perkelompok

Sebagai antisipasi atas hilangnya komponen eksperimen, dilakukan koreksi $1/(1-f)$ dengan f adalah porsi komponen eksperimen yang lenyap atau mengundurkan diri atau drop out. Menurut perhitungan dibutuhkan sampel minimal 24 ekor tikus dengan sampel perkelompok berjumlah 7. Sebagai pencegahan

diberikan porsi 10% bagi drop out, maka jumlah sampel sebanyak 28 ekor tikus.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi:

1. Tikus Wistar jantan yang sehat berumur rata-rata 2 minggu
2. Tikus dengan indeks Lee > 0.3
3. Tikus dengan diabetes mellitus tipe II yang telah diinduksi injeksi *streptozocin* (STZ)

3.3.2.2. Kriteria Ekslusi:

1. Tikus yang tidak aktif atau tampak sakit

3.3.2.3. Kriteria Dropout:

1. Tikus mati saat penelitian

3.3.3. Pemilihan Sampel

Sebelum digunakan untuk penelitian, 24 ekor tikus wistar diadaptasikan terlebih selama 1 minggu kemudian dilakukan penggemukan selama 4 minggu. Tiap kelompok dilakukan diet induksi obesitas selama empat minggu sampai mencapai nilai indeks Lee $> 0,3$ dimana nilai ini merupakan hasil bagi akar berat badan dalam gram dikali sepuluh dengan panjang naso anal dalam millimeter. Kemudian diberikan injeksi streptozocin dalam natrium sitrat buffer pH 4,5 intraperitoneal dosis tunggal 45 mg/kgBB untuk menginduksi model diabetes pada tikus wistar. Selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, masing masing terdiri dari 7 ekor.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Set bedah SG dan *omentoplasty* pankreas
2. Set alat pemeriksaan M2 dan Insulin
3. Set alat pemeriksaan Imunohistokimia
4. Timbangan berat badan untuk tikus
5. Kassa steril
6. Doek steril
7. Handschoen steril
8. Benang jahit *polyglycolic acid* 4.0 dan *polypropylene* 3.0
9. Sduit 1 cc dan jarum 27G
10. Lampu operasi
11. Nampan steril
12. Linen steril

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Infus NaCl 0.9%
2. Povidon-iodin
3. Alcohol 70%
4. Set bahan untuk analisis dan pembuatan model
5. Set bahan untuk isolasi sel punca mesenkimal

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Prosedur Penelitian

3.5.1.1. Penggemukan Tikus

1. Tikus dikondisikan dengan diberi diet tinggi kalori dan lemak dengan waktu 4 minggu yang berisi *comfeed pars* 60%, terigu 27,8%, kolesterol 2%, asam kolat 0,2%, lemak babi 10%, dan fruktosa sebesar 2ml/ekor (Marques et al., 2016).
2. Pemberian dilaksanakan selama empat minggu dengan diet yang diberikan dalam bentuk bubuk.
3. Perhitungan tingkat obesitas pada tikus dilakukan dengan indeks Lee

3.5.1.2. Induksi Diabetes Tipe 2

4. Semua tikus sebanyak 28 ekor diinjeksi STZ intravena lewat pembuluh darah pada ekor dengan spuit 1cc dan dosis 25mg/kgBB 3 hari berturut turut. Tikus juga diberi minum larutan sukrosa 30% secara berlebih.
2. Perhitungan glukosa darah puasa dilakukan 4-6jam setelah tikus puasa dari pembuluh darah ekor atau vena lateralis, sedangkan untuk perhitungan berat badan tikus dilakukan 5 hari pasca suntikan STZ terakhir. Apabila glukosa darah puasa tikus >126mg/dl dapat

diinterpretasikan bahawa tikus sudah diabetes (Firdaus *et al.*, 2016).

3.5.1.3. Teknik Isolasi MSC

Semua langkah pengerjaan dikerjakan dalam *biosafety cabinet class 2* dengan alat alat yang steril dengan teknik sterilitas tinggi. Untuk bahan yang berupa MSC diambilkan dari *human umbilical chord*.

1. Himpun tali pusar kemudian simpan dalam tempat steril yang memuat NaCl 0,9%. Apabila tidak langsung digunakan dapat disimpat pada suhu 4°C hingga 11-24 jam atau proses isolasi. Apabila langsung digunakan tidak perlu disimpan dalam suhu 4°C
2. Posisikan tali pusar pada cawan petri dengan pinset kemudian cuci tali pusar hingga bersih dengan PBS
3. Potong tali pusar menjadi 3-5cm dengan pisau steril
4. Hilangkan pembuluh darah yang ada pada potongan tali pusar
5. Pindahkan potongan talipusar ke cawan petri yang bersih
6. Hancurkan tiap potongan tali pusar dengan gunting mata tajam atau dengan bisturi menjadi potongan sepanjang 1mm

7. Tempatkan potongan kecil tali pusar tadi pada cawan kultur jaringan 60mm kemudian susun agar tersebar rata menggunakan pinset
8. Bersihkan medium komplit sebanyak 2-3 ml yang berisi α MEM yang ditambahkan dengan fungizone, penstrep dan FBS
9. Inkubasi dengan suhu 37°C dan 5% CO₂
10. Amati tali pusar tadi untuk mengetahui sel yang keluar dari spot penanaman setiap 24 jam kira kira sampai 14 hari
11. Substitusi medium dengan membuang setengah dari medium menggunakan mikropipet lalu diganti menggunakan fresh medium komplit dengan jumlah sama yang dibuang setiap 2-3 hari.
12. Apabila sel sudah terlihat dari explan, beri medium komplit sebanyak 5 ml
13. 24-72 jam pasca terlihatnya sel explan, pindahkan sel yang mengapung ke cawan petri jaringan yang baru dengan mengambil semua medium lalu ditempatkan pada conical tube 15 ml kemudian di sentrifuge dengan kecepatan 1000 rpm selama 10 menit. Resuspensi pellet dengan medium komplit dan buang supernatant

3.5.1.4. Kultur Sel Punca

1. Tanam ke cawan petri jaringan
2. Inkubasi 37°C dan 5% CO₂
3. Ganti setengah medium tiap 2-3 hari sekali sampai sel konfluens 80%

3.5.1.5. Proses Penuaian Sel

1. Proses penuaian pada sel menggunakan panen sel ketiga yang kemudian dipindahkan ke coverslip
2. Sterilkan wadah medium memakai PBS 1ml dan tripsin 1 ml untuk memisahkan sel dengan medium
3. Inkubasi dengan suhu 37°C selama 3 menit
4. Amati sel yang terlepas dengan mikroskop
5. Dengan menggunakan mikropipet, ambil tripsin dan PBS setelah itu ganti dengan medium komplet

3.5.1.6. Proses Penghitungan Sel

1. Masukkan 10µl sel ke dalam cryotube
2. Tambahkan triptofan blue 90µl ke dalam cryotube
3. Tempatkan dengan pipet 10µl di bilik hitung yang telah ditutup dengan deckglass
4. Amati dengan mikroskop inverted pada empat bilik hitung
5. Hitung jumlah sel dengan menggunakan rumus

$$\frac{\sum n}{4} \times 10^4 \times \text{Pengenceran}$$

3.5.1.7. Operasi SG

1. Sebelum operasi dimulai, puasakan tikus selama 10 jam
2. Suntikkan ketamin secara intamuskular sebesar dosis 0,5 mg/kgBB
3. Bersihkan bulu bagian perut sampai kulit tikus terlihat
4. Lakukan tindakan asepsis dan antisepsis pada daerah operasi
5. Lakukan insisi transversal subcostal sinistra mulai dari processus xyphoideus sampai ke lateral abdomen
6. Lanjutkan insisi dengan memperdalam lapis demi lapis kutis, subkutis, muskulus sampai peritoneum dan cavum intraperitoneal
7. Identifikasi gaster lalu lakukan parsial gastrektomi sepanjang kurvatura mayor dengan klem terlebih dahulu untuk meminimalisir perdarahan
8. Jahit gaster menggunakan *polyglycolic acid* 4.0
9. Bersihkan cavum abdomen dengan *NaCl* 0,9 %
10. Jahit luka operasi dengan *polypropylene* 3.0

3.5.1.8. Operasi *Omentoplasty* pada Pankreas

1. Puasakan tikus sebelum dilakukan operasi selama 10
2. Suntikkan ketamin secara intamuskular sebesar dosis 0,5 mg/kgBB

3. Cukur bulu pada bagian perut tikus hingga kulit tikus tampak
4. Lakukan asepsis dan antisepsis daerah operasi
5. Lakukan insisi transversal subcostal sinistra mulai dari processus xyphoideus sampai ke lateral abdomen
6. Lanjutkan insisi dengan memperdalam lapis demi lapis kutis, subkutis, muskulus sampai peritoneum dan cavum intraperitoneal
7. Identifikasi omentum dan lakukan penjahitan omentum ke pankreas dengan polyglycolic acid 4.0
8. Bersihkan cavum abdomen dengan NaCl 0,9%
9. Jahit luka operasi dengan polypropylene 3.0

3.5.1.9. Operasi SG dan Injeksi MSC

1. Tikus dipuasakan selama 10 jam sebelum dilakukan operasi
2. Suntikkan ketamin secara intamuskular sebesar dosis 0,5 mg/kgBB
3. Cukur bulu pada bagian perut tikus hingga kulit tikus tampak
4. Lakukan asepsis dan antisepsis pada daerah operasi
5. Lakukan insisi transversal subcostal sinistra mulai dari processus xyphoideus sampai ke lateral abdomen

6. Lanjutkan insisi dengan memperdalam lapis demi lapis kutis, subkutis, muskulus sampai peritoneum dan cavum intraperitoneal
7. Identifikasi gaster lalu lakukan parsial gastrektomi sepanjang curvature mayor dengan klem terlebih dahulu untuk meminimalisir perdarahan
8. Jahit gaster menggunakan polyglycolic acid 4.0
9. Bersihkan cavum abdomen dengan NaCl 0,9 %
10. Jahit luka operasi dengan polypropylene 3.0
11. Injeksikan MSC dengan dosis 1×10^6 secara intravena

3.5.1.10. Prosedur Perawatan Post Operasi

1. Setelah dilakukan operasi letakkan tikus pada kandang hangat dan selimuti untuk mencegah hipotermia.
2. Ganti balut luka operasi selama 3 hari dan bersihkan dengan NaCl dan berikan salep gentamisin.

3.5.1.11. Pengukuran Jumlah

1. Ekspresi Jumlah M2 dievaluasi dengan Imunohistokimia

2. Prosedur kerja Imunohistokimia di lakukan sesuai langkah mengikuti standar.

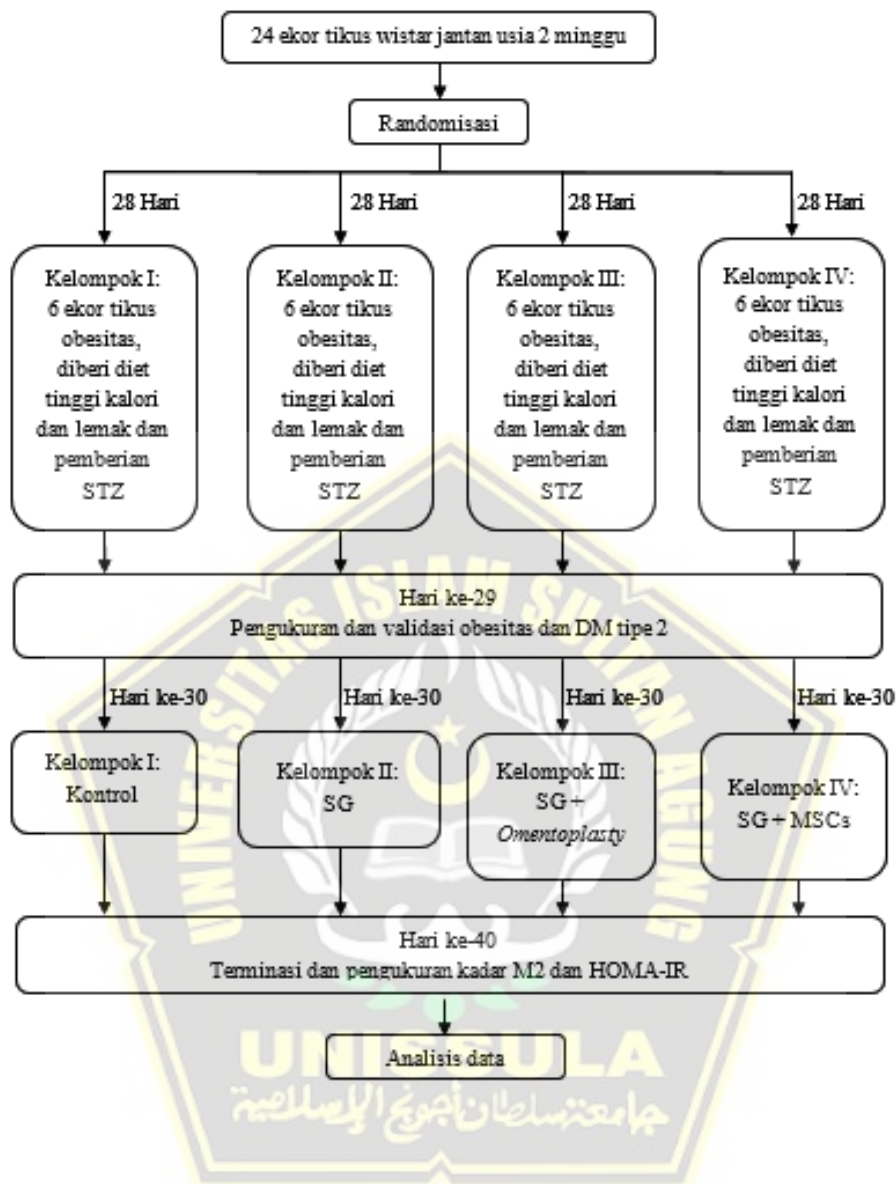
3.5.1.12. Pengukuran Kadar Glukosa dan Insulin (HOMA-IR)

1. Ukur kadar gula darah puasa dan insulin serum, evaluasi dengan kit glukosa dan insulin.

2. Prosedur kerja kit glukosa dan insulin mengikuti langkah sesuai standar yang sudah disiapkan pada instruksi didalam kit.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Perawatan, perlakuan, dan tindakan pembedahan terhadap hewan coba serta kadar glukosa dan level resistensi insulin pasca perlakuan (HOMA-IR) dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pemeriksaan jumlah M2 dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research (SCCR) Gedung Integrated Biomedical Laboratory* Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Agustus – November 2021.

3.8. Analisis Hasil

Data hasil penelitian akan diolah dengan menggunakan program *computer statistical product and service solution* (SPSS). Selanjutnya untuk mengetahui normalitas, data akan diuji menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wik*. Perbedaan resistensi insulin terhadap M2 akan diuji dengan *One Way ANOVA* apabila data terdistribusi dengan normal yang dilanjutkan *post hoc test* Bonferroni. Apabila data data tidak terdistribusi dengan normal akan akan menggunakan uji non parametrik *Kruskal Wallis* yang selanjutnya dilanjutkan dengan *Mann-Whitney*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh omentoplasty pankreas dan MSC terhadap jumlah M2 dan resistensi insulin telah dilaksanakan di Stem Cell and Cancer Research (SCCR) Gedung Integrated Biomedical Laboratory (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU UGM Yogyakarta. Penelitian dilakukan dengan memakai tikus galur wistar dengan obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 berjumlah 24 tikus yang dibagi menjadi 4 kelompok selama 47 hari pada bulan Agustus hingga Oktober 2021.

Sesudah tikus diterminasi dilakukan pengambilan jaringan pankreas pada tikus untuk melihat adanya perubahan jumlah M2 dan nilai resistensi insulin yang selanjutnya akan dianalisis menggunakan program SPSS.

Pada awalnya data akan diuji menggunakan Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov dikarenakan sampel penelitian berjumlah kurang dari 30 dan dilakukan juga Uji Leuvene test untuk *menilai* dari homogenitasnya dengan ($p > 0,05$). Untuk data variable bebas yaitu data M2 yang dalam hal ini dilihat dari markernya yaitu CD163 tidak terdistribusi dengan normal dalam kelompok SGMSC yaitu dengan ($p = 0.007$) namun data terdistribusi dengan homogen yaitu dengan mean 0.076. Selanjutnya untuk variabel bebas resistensi insulin dilihat dengan nilai HOMA-IR didapatkan hasil uji normalitas tidak normal pada Kelompok SGOMen dengan ($p = 0.001$) dan

untuk hasil homogenitas sebesar ($p = 0.026$) yang dapat diartikan data tidak terdistribusi normal dan homogen. Untuk hasil uji normalitas dan homogenitas terlampir dalam Tabel 4.1 berikut :

Tabel 4. 1 Uji Normalitas dan Homogenitas

Kelompok		Uji Normalitas	Uji Homogenitas
		Sig.	Sig.
Resistensi Insulin	Sham	0.651	0.026
	SG	0.164	
	SGOmen	0.001	
	SGMSC	0.898	
CD163	Sham	0.105	0.76
	SG	0.780	
	SGOmen	0.6380	
	SGMSC	0.007	

Setelah dilakukan transformasi, data HOMA-IR memiliki hasil uji normalitas ($p = 0.002$) pada kelompok SGOmen dan ($p = 0.027$) pada uji homogenitas. Sedangkan untuk data CD163 pada kelompok SGMSC setelah dilakukan transformasi memiliki hasil $p = 0.007$ pada uji normalitas dan ($p = 0.76$) pada uji homogenitas. Melalui data tersebut, dapat disimpulkan bahwa nilai HOMA-IR dan jumlah CD163 tidak memenuhi syarat uji parametrik.

4.1.1. Uji Non-Parametrik

Uji non-parametrik yang digunakan untuk menganalisis Resistensi insulin yang dalam hal ini dilihat dari HOMA-IR dan Jumlah M2 yang dalam hal ini dilihat dari CD163 adalah uji Kruskal-Wallis H. Hasil analisis Kruskal Wallis pada nilai HOMA-IR didapatkan hasil ($p = 0,001$) karena nilai ($p < 0,05$) maka disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada keempat kelompok

perlakuan. Selanjutnya untuk menentukan perbedaan antar kelompok dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Untuk tabel uji Kruskal-Wallis pada HOMA-IR dapat dilihat dibawah berikut

Tabel 4. 2 Uji Kruskal-Wallis HOMA-IR

Kelompok	Mean ± SD	p
Sham	87,02 ± 0,44	<0,001*
SG	69,01 ± 2,05	
SGOmen	56,76 ± 6,40	
SGMSC	49,82 ± 1,07	

Untuk data CD163 didapatkan nilai ($p = 0.008$), karena nilai ($p < 0,05$ maka disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada keempat kelompok perlakuan. Selanjutnya untuk menentukan perbedaan antar kelompok dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Untuk tabel uji Kruskal-Wallis pada CD163 dapat dilihat dibawah berikut :

Tabel 4. 3 Uji Kruskal-Wallis M2

Kelompok	Mean ± SD	p
Sham	2013,17 ± 933,04	0,008*
SG	4504,50 ± 935,44	
SGOmen	13645,50 ± 1766,32	
SGMSC	14065,50 ± 9343,16	

Untuk uji Mann Whitney pada HOMA-IR dapat dilihat dari tabel 4.4 dibawah ini

Tabel 4. 4. Uji Mann-Whitney HOMA-IR

Kelompok		p	Keterangan
I	II		
Sham	SG	0,004	Signifikan
	SGOmen	0,004	Signifikan
	SGMSC	0,004	Signifikan
SG	SGOmen	0,025	Signifikan
	SGMSC	0,004	Signifikan
SGOmen	SGMSC	0,004	Signifikan

Dari hasil uji Mann Whitney didapatkan antar kelompok perlakuan signifikan atau berbeda bermakna. Sedangkan untuk uji Mann Whitney pada CD163 dapat dilihat dari tabel berikut :

Tabel 4. 5 Uji Mann-Whitney M2

Kelompok		p	Keterangan
I	II		
Sham	SG	0,004	Signifikan
	SGOmen	0,004	Signifikan
	SGMSC	0,109	Tidak Signifikan
SG	SGOmen	0,004	Signifikan
	SGMSC	0,337	Tidak Signifikan
SGOmen	SGMSC	0,337	Tidak Signifikan

Dari hasil uji Mann Whitney didapatkan kelompok Sham terhadap SG dan SGOmen signifikan, sedangkan Sham terhadap SGMSC tidak signifikan. SG terhadap SGOmen signifikan dan SG terhadap SGMSC tidak signifikan. Sedangkan SGOmen terhadap SGMSC juga tidak signifikan.

4.1.2. Jumlah M2 dan Level Resistensi Insulin

Tabel 4. 6 Nilai HOMA-IR dan Jumlah M2

No	Kelompok	Nilai Rata-rata	
		HOMA-IR (pg/ml)	M2 (%area)
1	Sham	87,02 ± 0,44	2013,17 ± 933,04
2	SG	69,01 ± 2,05	4504,50 ± 935,44
3	SG-Omentoplasty	56,76 ± 6,40	13645,50 ± 1766,32
4	SG-MSC	49,82 ± 1,07	14065,50 ± 9343,16

Pada tabel diatas setelah dilakukan adanya intervensi didapatkan adanya penurunan nilai HOMA-IR pada kelompok yang diberi intervensi yakni pada kelompok SG-Omentoplasty dan SG-MSC dibandingkan kelompok control yaitu SG dan Sham yang dapat

diartikan bahwa adanya perbaikan level resistensi insulin pada kelompok yang diberikan intervensi. Kelompok SG-MSK memiliki rata-rata nilai HOMA-IR lebih rendah dibanding kelompok SG-Omentoplasty yakni 50,53 pg/mL.

Selanjutnya untuk jumlah ekspresi CD163 setelah dilakukan adanya intervensi didapatkan adanya kenaikan pada kelompok yang diberi intervensi yaitu kelompok SG-Omentoplasty dan SG-MSK jika dibandingkan dengan kelompok kontrolnya yaitu SG dan Sham. Kedua kelompok intervensi menunjukkan adanya jumlah ekspresi CD163 yang lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol namun kelompok SG-MSK lah yang mempunyai jumlah ekspresi lebih tinggi dibandingkan kelompok SG-Omentoplasty yakni 20,18 . Hal ini dapat kita nilai bahwa terjadi adanya perbaikan jaringan yang ditandai kenaikan ekspresi CD 163 dimana CD 163 ini merupakan marker dari M2.

4.2. Pembahasan

4.2.1. Resistensi Insulin

Hasil penelitian ini mendapati bahwa saat dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu tikus obesitas yang mendapatkan diet tinggi kalori dan lemak serta mendapatkan STZ, terlihat bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan SG memiliki HOMA-IR yang lebih rendah (SG = $4504,5 \pm 935,44$ vs kontrol = $2013,17 \pm 933,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara

kedua kelompok tersebut signifikan secara statistik ($p = 0,004$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian SG efektif untuk memperbaiki resistensi insulin pada tikus obesitas.

Hasil penelitian ini juga mendapati bahwa saat dibandingkan dengan kelompok kontrol, terlihat bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi *omentoplasty* dengan SG memiliki HOMA-IR yang lebih rendah (SGOmen = $13645,5 \pm 1766,32$ vs kontrol = $2013,17 \pm 933,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara kedua kelompok tersebut signifikan secara statistik ($p = 0,004$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian kombinasi *omentoplasty* dengan SG efektif untuk memperbaiki resistensi insulin pada tikus obesitas.

Hasil analisis pada perlakuan ketiga juga mendapati bahwa saat dibandingkan dengan kelompok kontrol, terlihat bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi MSC dengan SG memiliki HOMA-IR yang lebih rendah (SGMSC = $14065,5 \pm 9343,16$ vs kontrol = $2013,17 \pm 933,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara kedua kelompok tersebut signifikan secara statistik ($p = 0,004$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian kombinasi MSC dengan SG efektif untuk memperbaiki resistensi insulin pada tikus obesitas.

Berdasarkan hasil analisis tersebut, terlihat bahwa ketiga jenis perlakuan yang diberikan efektif untuk memperbaiki resistensi

insulin pada tikus obesitas dan diabetes. Berikutnya, dilakukan perbandingan efektivitas antara ketiga perlakuan tersebut. Hasil penelitian mendapati bahwa perlakuan kombinasi SG dan MSC memiliki nilai HOMA-IR yang secara signifikan lebih rendah daripada perlakuan kombinasi SG dan omentoplasty ($14065,5 \pm 9343,16$ vs $13645,5 \pm 1766,32$; $p = 0,004$) serta secara signifikan lebih rendah daripada perlakuan SG saja ($14065,5 \pm 9343,16$ vs $4504,5 \pm 935,44$; $p = 0,004$). Sementara itu, perlakuan kombinasi SG dan *omentoplasty* memiliki nilai HOMA-IR yang secara signifikan lebih rendah daripada perlakuan SG saja ($13645,5 \pm 1766,32$ vs $4504,5 \pm 935,44$; $p = 0,025$). Berdasarkan hasil analisis tersebut terlihat bahwa kombinasi SG dan MSC memiliki efektivitas yang paling baik untuk memperbaiki resistensi insulin, diikuti dengan kombinasi SG dan *omentoplasty*, serta perlakuan SG saja memiliki efektivitas terendah di antara ketiganya.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menginvestigasi pengaruh kombinasi terapi *omentoplasty* dengan SG dan MSC dengan SG terhadap resistensi insulin tikus obesitas dan diabetes. Hal ini menjadi kelebihan utama penelitian ini karena adanya nilai kebaruan (*novelty*). Meskipun demikian, beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan pengaruh *omentoplasty* dengan SG dan SG dengan MSC terhadap resistensi insulin secara terpisah.

Terkait efektivitas SG untuk menurunkan resistensi insulin, terdapat penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pei (2018) di Cina yang mengangkat permasalahan ini. Penelitian dengan desain eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui efek *sleeve gastrectomy* terhadap perjalanan penyakit steatosis hepar disebabkan diet tinggi lemak. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa pemberian SG akan secara signifikan menurunkan HOMA-IR pada tikus yang mendapatkan diet tinggi lemak (dari $11,75 \pm 2,14$ menjadi $8,71 \pm 1,01$; $p < 0,05$). Perlakuan tersebut diketahui akan menstimulasi fosforilasi gen Akt dan memperbaiki resistensi insulin di jaringan perifer. Selain itu, terjadi aktivasi ERK1/ERK2, sehingga terjadi induksi ekspresi GLUT-4 yang akan meningkatkan pengambilan glukosa di otot dan jaringan adiposa (meningkatkan sensitivitas insulin) (Pei *et al.*, 2018).

Efek kombinasi perlakuan SG dan *omentoplasty* pada penelitian ini relatif sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Dimas (2021) di Bali. Penelitian dengan desain eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui efek kombinasi SG dan *omentoplasty* terhadap ekspresi sel beta tikus diabetes. Penelitian tersebut sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti karena tikus yang digunakan tidak mengalami obesitas. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa terjadi penurunan tingkat resistensi insulin pada tikus yang mendapat

perlakuan SG dan *omentoplasty*. Setelah prosedur SG, secara teoritis akan terjadi beberapa perubahan metabolisme tubuh, termasuk peningkatan kadar hormon Glukagon-like Peptide-1 (GLP1). Perlu diingat juga bahwa hipotesis "*Hindgut*" menyebutkan bahwa kehadiran makanan yang tidak tercerna di usus kecil distal akan merangsang sekresi zat incretin yang akan menurunkan resistensi insulin (Dimas *et al.*, 2021). Dengan dilakukan SG dan *omentoplasty*, jumlah makanan yang tidak tercerna pada usus kecil distal akan meningkat, sehingga terjadi peningkatan inkretin dan akhirnya menurunkan resistensi insulin.

Hasil analisis perlakuan kombinasi SG dan MSC sejalan dengan sebuah penelitian yang dilakukan oleh Hussien (2017) di Mesir. Penelitian dengan desain eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui efektivitas kombinasi obestatin dan MSC untuk mencegah peningkatan tingkat kerusakan pankreas pada tikus model diabetes. Salah satu hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian MSC secara signifikan memperbaiki berbagai parameter kerusakan pankreas, termasuk HOMA-IR, sebagai parameter resistensi insulin. Tikus yang mendapatkan MSC memiliki HOMA-IR yang secara signifikan lebih rendah daripada tikus diabetes tanpa perlakuan ($1,8 \pm 0,1$ vs $2,1 \pm 0,11$; $p < 0,05$) (Hussien *et al.*, 2017).

Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Ahmed (2021) di Arab Saudi. Penelitian dengan desain

eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui efektivitas terapi kombinasi MSC dan sitagliptin pada tikus model sindrom metabolik. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa tikus yang mendapatkan MSC saja akan memiliki HOMA-IR yang secara signifikan lebih rendah daripada tikus yang tidak mendapatkan terapi apapun ($4,2 \pm 0,29$ vs $11,34 \pm 0,46$; $p < 0,05$) (Ahmed *et al.*, 2021).

Pemberian MSC memiliki efek perbaikan jaringan dan/atau sifat sitoprotektif disebabkan sifat *preferential homing* mereka untuk semua jaringan tubuh, termasuk jaringan pankreas. Hal ini menyebabkan terjadinya rekonstruksi pulau langerhans pankreas yang mengalami kerusakan. Selain itu, pemberian MSC secara signifikan meningkatkan sensitivitas insulin karena dapat mengembalikan konsentrasi transporter glukosa total 4 (GLUT4) dan mempromosikan translokasi GLUT4 ke membran sel. Hal ini akan memfasilitasi pemanfaatan glukosa dan menurunkan resistensi insulin, sehingga terjadi penurunan kejadian hiperglikemia. Selain itu, MSC juga akan meningkatkan kadar reseptor insulin di hepar melalui peningkatan phosphoinositide kinase (PI3K) / Akt yang akhirnya mempromosikan penggunaan atau penyimpanan glukosa dalam sel (Ezquer *et al.*, 2012).

4.2.2. M2

Hasil penelitian ini mendapati bahwa saat dibandingkan dengan kelompok kontrol, yaitu tikus obesitas yang mendapatkan

diet tinggi kalori dan lemak serta mendapatkan STZ, terlihat bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan SG memiliki M2 yang lebih tinggi (SG = $4504,5 \pm 935,44$ vs kontrol = $2013,17 \pm 933,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara kedua kelompok tersebut signifikan secara statistik ($p = 0,004$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian SG efektif untuk meningkatkan jumlah M2 pada tikus obesitas.

Hasil penelitian ini juga mendapati bahwa saat dibandingkan dengan kelompok kontrol, terlihat bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi *omentoplasty* dengan SG memiliki M2 yang lebih tinggi (SGOmen = $13645,5 \pm 1766,32$ vs kontrol = $2013,17 \pm 933,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara kedua kelompok tersebut signifikan secara statistik ($p = 0,004$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian kombinasi *omentoplasty* dengan SG efektif untuk meningkatkan jumlah M2 pada tikus obesitas.

Hasil analisis pada perlakuan ketiga juga mendapati bahwa saat dibandingkan dengan kelompok kontrol, terlihat bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi MSC dengan SG memiliki M2 yang lebih tinggi (SGMSC = $14065,5 \pm 9343,16$ vs kontrol = $2013,17 \pm 933,04$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara kedua kelompok tersebut tidak signifikan secara statistik ($p = 0,109$). Hal ini dapat diartikan bahwa pemberian

kombinasi MSC dengan SG tidak efektif untuk meningkatkan jumlah M2 pada tikus obesitas.

Berdasarkan hasil analisis tersebut, terlihat bahwa perlakuan yang efektif untuk meningkatkan kadar M2 pada tikus obesitas dan diabetes adalah SG saja dan kombinasi SG dan *omentoplasty*. Berikutnya, dilakukan perbandingan efektivitas antara kedua perlakuan tersebut. Hasil penelitian mendapati bahwa perlakuan kombinasi SG dan *omentoplasty* memiliki nilai M2 yang secara signifikan lebih tinggi daripada perlakuan SG saja ($13645,5 \pm 1766,32$ vs $4504,5 \pm 935,44$; $p = 0,025$). Berdasarkan hasil analisis tersebut terlihat bahwa kombinasi SG dan *omentoplasty* memiliki efektivitas yang lebih baik untuk meningkatkan jumlah M2 dibandingkan perlakuan SG saja.

Hasil analisis pengaruh SG saja terhadap jumlah M2 pada penelitian ini relatif berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Cinkajzlova (2017) di Republik Ceko. Penelitian dengan desain eksperimental tersebut bertujuan untuk mengetahui efek operasi bariatrik terhadap jumlah M2 CD163 pada pasien obesitas berat. Salah satu hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan jumlah ekspresi CD163 setelah dilakukan tindakan SG. *Follow up* yang dilakukan dalam rentang waktu 4 bulan juga tidak menunjukkan adanya perubahan ekspresi CD163 yang signifikan, baik pada pasien obesitas maupun pada pasien diabetes (Cinkajzlová

et al., 2017). Perbedaan hasil ini diduga disebabkan adanya perbedaan perlakuan yang dilakukan pada tikus. Penelitian Cinkajzlova 2017 menggunakan subjek penelitian berupa manusia penderita obesitas yang tidak diabetes dan pasien diabetes yang tidak obesitas, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh peneliti menggunakan tikus obesitas yang kemudian diinduksi diabetes. Perbedaan ini diduga akan menyebabkan perbedaan tingkat inflamasi sistemik pada subjek penelitian karena respon inflamasi pada tikus dan manusia akan berbeda, sehingga akhirnya juga akan mempengaruhi respon sitokin anti inflamasinya.

Sementara terkait pengaruh kombinasi SG dan *omentoplasty* terhadap jumlah M2 pada penelitian ini tidak dapat dibandingkan dengan hasil dari penelitian sebelumnya karena sampai laporan penelitian ini dibuat, tidak terdapat penelitian yang meneliti pengaruh kombinasi SG dan *omentoplasty* terhadap jumlah M2 ataupun pengaruh *omentoplasty* saja terhadap jumlah M2. Hal ini juga menjadi kelebihan penelitian ini karena temuan ini memberikan nilai kebaruan (*novelty*) yang dapat menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya yang mengangkat permasalahan serupa.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Li Zhang pada tahun 2017 menyebutkan bahwa pada hari ke 10 MSC baru mengeluarkan sitokin-sitokin yang akan merangsang pembentukan MSC (Zang *et al.*, 2017) . Sementara penelitian yang dilakukan oleh Qi Yicheng

pada tahun 2019 menyebutkan bahwa induksi MSC yang dilakukan lewat intrapancreatic dapat menurunkan kadar inflamasi ketika dievaluasi 12 Minggu kemudian dengan 2 kali induksi MSC (Qi *et al.*, 2019). Kemungkinan tidak didapatkannya proliferasi M2 ada tikus yang diinduksi MSC dikarenakan belum tersekresinya sitokin M2 pada hari penilaian sampel yaitu hari ke 10. Hal ini juga dapat menjadi saran bagi penelitian selanjutnya supaya dilakukan penilaian secara serial terhadap penelitian yang mengangkat kaitannya mengenai MSC dan proliferasi M2.

MSC dalam kaitannya memperbaiki jaringan mempunyai tiga tahapan yaitu homing, diferensiasi, dan tumbuh. Pada tahap homing MSC akan bermigrasi ke bagian tubuh yang sedang mengalami inflamasi dengan dimediasi chemosttarctan yang dikeluarkan oleh sel yang terjadi inflamasi dan ditangkap oleh MSC yaitu vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and G-protein-coupled receptor, , proses ini berlangsung selama 12-24 jam pertama pasca injeksi MSC(Peng *et al.*, 2018). Pada tahap yang kedua MSC yang telah homing akan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel untuk memperbaiki sel yang telah mengalami inflamasi dan menginduksi pemulihan jaringan, proses ini berlangsung pada hari ke 10 pasca injeksi MSC (Peng *et al.*, 2018) . Pada tahap ketiga MSC mulai memproduksi factor pertumbuhan dan gen bioaktif yang dapat memperbaiki fisiologi jaringan. (Peng *et al.*, 2018).

Secara teori, makrofag M2 memiliki sifat antagonis terhadap makrofag M1. Diketahui bahwa makrofag M1 memiliki sifat yang cenderung meningkatkan inflamasi dan memperburuk kerusakan jaringan. Sekresi sitokin inflamasi IL-1 β oleh makrofag M1 telah terbukti menjadi pendorong utama inflamasi persisten dan patogenesis diabetes, aterosklerosis, dan inflamasi non-infeksi. Selain itu, makrofag M2 juga berperan sebagai agen anti fibrotik dengan cara memperlambat penekanan respon sel T CD4+ lokal dan mengurangi produksi ECM oleh myofibroblasts. Hal ini menyebabkan terjadinya perbaikan inflamasi yang sejalan dengan pengurangan deposisi ECM di berbagai jaringan (Ostuni *et al.*, 2015). Pemberian MSC akan meningkatkan promosi proliferasi makrofag melalui sekresi *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF). Hal ini akan meningkatkan fenotipe makrofag anti inflamasi, yaitu M2, sehingga kondisi inflamasi sistemik dapat dihambat (Yin, 2018).

4.3. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini mempunyai keterbatasan tidak dapat mengamati adanya kejadian polarisasi sitokin yang dapat mengakibatkan rekurensi resistensi insulin pasca dilakukan operasi SG, dan tidak dapat mengamati perubahan polarisasi jumlah M2 pada kelompok MSC dikarenakan tidak dilakukan penelitian jangka panjang atau penelitian serial.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1.** Terdapat pengaruh *omentoplasty* pankreas dan pemberian *mesenchymal stem cell* secara sistemik–terhadap M2 dan resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan SG.
- 5.1.2.** Rerata jumlah M2 pada kelompok Sham, SG, SG-Omen, dan SG-
MSC secara berturut turut sebesar satu sebesar $2013,17 \pm 933,04$ %
area, $4504,50 \pm 935,44$ % area , $13645,50 \pm 1766,32$ % area , dan
 $14065,50 \pm 9343,16$ % area.
- 5.1.3.** Rerata nilai HOMA-IR pada kelompok Sham, SG, SG-Omen, dan
SG-MSC secara berturut turut sebesar $87,02 \pm 0,44$ pg/ml, $69,01 \pm$
 $2,05$ pg/ml , $56,76 \pm 6,40$ pg/ml, dan kelompok keempat sebesar
 $49,82 \pm 1,07$ pg/ml.
- 5.1.4.** Terdapat perbedaan jumlah M2 yang signifikan pada kelompok
kontrol Sham dibandingkan SG dan SGomen, serta SG
dibandingkan SGomen.
- 5.1.5.** Didapatkan adanya perbedaan rerata nilai HOMA-IR yang signifikan
pada semua kelompok, baik kelompok kontrol maupun kelompok
perlakuan.

5.2. Saran

5.2.1. Pada penelitian selanjutnya diperlukan adanya evaluasi jangka panjang atau penelitian serial untuk menilai ada tidaknya kejadian polarisasi sitokin yang dapat mengakibatkan rekurensi resistensi insulin pasca operasi *sleeve gastrectomy* dan melihat perubahan jumlah polarisasi M2 pada pemberian terapi MSC .



DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, Y., Ali, Z. Y., Mohamed, M. A., Rashed, L. A. and Mohamed, E. K. (2021) 'Impact of combined therapy of mesenchymal stem cells and sitagliptin on a metabolic syndrome rat model', *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1), pp. 551–560. doi: 10.1007/S40200-021-00778-3.
- Al-ofi, E. A. (2019) 'Implications of inflammation and insulin resistance in obese pregnant women with gestational diabetes: A case study', *SAGE Open Medical Case Reports*, 7, p. 2050313X1984373. doi: 10.1177/2050313x19843737.
- Cinkajzlová, A., Lacinová, Z., Kloučková, J., Kaválková, P., Trachta, P., Kosák, M., Krátký, J., Kasalický, M., Doležalová, K., Mráz, M. and Haluzík, M. (2017) 'An alternatively activated macrophage marker CD163 in severely obese patients: The influence of very low-calorie diet and bariatric surgery', *Physiological Research*, 66(4). doi: 10.33549/physiolres.933522.
- Dimas, E., Mughni, A., Wiryawan, C., Mahendra, V. and Riwanto, I. (2021) 'Sleeve gastrectomy and pancreas omentoplasty improved β cell insulin expression and interleukin-1 β serum level in non-obese diabetes mellitus rat', *Bali Medical Journal*, 10(1), pp. 460–466. doi: 10.15562/BMJ.V10I1.2258.
- Ezquer, F., Ezquer, M., Contador, D., Ricca, M., Simon, V. and Conget, P. (2012) 'The antidiabetic effect of mesenchymal stem cells is unrelated to their transdifferentiation potential but to their capability to restore Th1/Th2 balance and to modify the pancreatic microenvironment', *Stem Cells*, 30(8). doi: 10.1002/stem.1132.
- Facey, A., Dilworth, L. and Irving, R. (2017) 'A Review of the Leptin Hormone and the Association with Obesity and Diabetes Mellitus', *Journal of Diabetes & Metabolism*, 08(03). doi: 10.4172/2155-6156.1000727.
- Firdaus, F., Rimbawan, R., Marliyati, S. A. and Roosita, K. (2016) 'Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional', *Jurnal Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 12(1), pp. 29–34.
- Frikke-Schmidt, H., O'Rourke, R. W., Lumeng, C. N., Sandoval, D. A. and Seeley, R. J. (2016) 'Does bariatric surgery improve adipose tissue function?', *Obesity Reviews*, 17(9), pp. 795–809. doi: 10.1111/obr.12429.

- Hagman, D. K., Larson, I., Kuzma, J. N., Cromer, G. and Makar, K. (2018) 'The Short-term and Long-term Effects of Bariatric/Metabolic Surgery on Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation in Humans', *Physiology & behavior*, 176(5), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.030.
- Hagman, D. K., Larson, I., Kuzma, J. N., Cromer, G., Makar, K., Rubinow, K. B., Foster-Schubert, K. E., van Yserloo, B., Billing, P. S., Landerholm, R. W., Crouthamel, M., Flum, D. R., Cummings, D. E. and Kratz, M. (2017) 'The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans', *Metabolism*, 70, pp. 12–22. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.030.
- Hall, J. (2016) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th edn. Philadelphia (PA): Elsevier, Inc.
- Hussien, N. I., Ebrahim, N., Mohammed, O. M. and Sabry, D. (2017) 'Combination of Obestatin and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Prevents Aggravation of Endocrine Pancreatic Damage in Type II Diabetic Rats', *International Journal of Stem Cells*, 10(2), p. 143. doi: 10.15283/IJSC17035.
- Kehagias, I., Zygomalas, A., Karavias, D. and Karamanakos, S. (2016) 'Sleeve gastrectomy: have we finally found the holy grail of bariatric surgery? A review of the literature', *European review for medical and pharmacological sciences*, 20(23), pp. 4930–4942.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) 'HASIL UTAMA RISKESDAS 2018 Kesehatan [Main Result of Basic Health Research]'.
- Kleinert, M. *et al.* (2018) 'Animal models of obesity and diabetes mellitus', *Nature Reviews Endocrinology*, 14(3), pp. 140–162. doi: 10.1038/nrendo.2017.161.
- Koca, T. T. (2017) 'Does obesity cause chronic inflammation? The association between complete blood parameters with body mass index and fasting glucose', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(1), pp. 65–69. doi: 10.12669/pjms.331.11532.
- Kumar, V. (2017) *Robbins basic pathology*. 10th edn. Philadelphia: Saunders/Elsevier.
- Lee, K. Y. (2019) 'M1 and M2 polarization of macrophages: a mini-review', *Medical Biological Science and Engineering*, 2(1), pp. 1–5. doi: 10.30579/mbse.2019.2.1.1.

- Lim, J. U., Lee, J. H., Kim, J. S., Hwang, Y. Il, Kim, T., Yong, S. and Yoo, K. H. (2017) 'Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific Body Mass Index Classifications in Copd Patient', *Respirology*, 22, pp. 4–4. doi: 10.1111/resp.13206.
- Mawarti, H., Ratnawati, R. and Lyrawati, D. (2012) 'Epigallocatechin Gallate Menghambat Resistensi Insulin pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak', *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(1), pp. 43–50. doi: 10.21776/ub.jkb.2012.027.01.8.
- McArdle, M. A., Finucane, O. M., Connaughton, R. M., McMorrow, A. M. and Roche, H. M. (2013) 'Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies', *Frontiers in Endocrinology*, 4(MAY), pp. 1–23. doi: 10.3389/fendo.2013.00052.
- Nguyen, N. T., Blackstone, R. P., Morton, J. M., Ponce, J. and Rosenthal, R. J. (2020) *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*.
- Di Nicola, V. (2019) 'Omentum a powerful biological source in regenerative surgery', *Regenerative Therapy*, 11, pp. 182–191. doi: 10.1016/j.reth.2019.07.008.
- Odula, P. O. (2018) 'Omentoplasty in Perforated Peptic Ulcer Surgery', *Annals of African Surgery*, 14(2), pp. 57–60.
- Ostuni, R., Kratochvill, F., Murray, P. J. and Natoli, G. (2015) 'Macrophages and cancer: From mechanisms to therapeutic implications', *Trends in Immunology*. doi: 10.1016/j.it.2015.02.004.
- Pei, E., Liu, Y., Jiang, W., Lin, S., Huang, L., Lin, M. and Cai, L. (2018) 'Sleeve gastrectomy attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease', *Lipids in Health and Disease* 2018 17:1, 17(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/S12944-018-0875-5.
- Peng, B. Y., Dubey, N. K., Mishra, V. K., Tsai, F. C., Dubey, R., Deng, W. P. and Wei, H. J. (2018) 'Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications', *Journal of Diabetes Research*, 2018. doi: 10.1155/2018/7806435.
- Qi, Y., Ma, J., Li, S. and Liu, W. (2019) 'Applicability of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with type 2 diabetes', *Stem Cell Research and Therapy*, 10(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s13287-019-1362-2.
- Still, C. and Sarwer, D. B. (2020) *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*.

- Sun, X., Hao, H., Han, Q., Song, X., Liu, J., Dong, L., Han, W. and Mu, Y. (2017) 'Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats', *Stem Cell Research and Therapy*, 8(1), pp. 1–14. doi: 10.1186/s13287-017-0668-1.
- Wang, M., Song, L., Strange, C., Dong, X. and Wang, H. (2018) 'Therapeutic Effects of Adipose Stem Cells from Diabetic Mice for the Treatment of Type 2 Diabetes', *Molecular Therapy*, 26(8), pp. 1921–1930. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.06.013.
- Wilkinson, M. and Imran, S. A. (2019) 'Neuroendocrine Regulation of Appetite and Body Weight', *Clinical Neuroendocrinology*, pp. 53–74. doi: 10.1017/9781108149938.005.
- Yin, Y. (2018) 'Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells direct macrophage polarization to alleviate pancreatic islets dysfunction in type 2 diabetic mice', *Cell Death & Disease* 2018 9:7, 9(7), pp. 1–18. doi: 10.1038/s41419-018-0801-9.
- Zang, L., Hao, H., Liu, J., Li, Y., Han, W. and Mu, Y. (2017) 'Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus', *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 9(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/s13098-017-0233-1.
- Žarković, M., Ćirić, J., Beleslin, B., Stojković, M., Savić, S., Stojanović, M. and Lalić, T. (2017) 'Variability of HOMA and QUICKI insulin sensitivity indices', *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 77(4), pp. 295–297. doi: 10.1080/00365513.2017.1306878.
- Zhang, B., Cao, M., He, Y., Liu, Y., Zhang, G., Yang, C., Du, Y., Xu, J., Hu, J. and Gao, F. (2017) 'Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer', *Tumor Biology*, 39(6). doi: 10.1177/1010428317711571.
- Zhang, N. and Ma, G. (2018) *Interpretation of WHO Guideline: Assessing and Managing Children at Primary Health-care Facilities to Prevent overweight and Obesity in the Context of the Double Burden of Malnutrition*, *Global Health Journal*. doi: 10.1016/s2414-6447(19)30136-8.