

PENGARUH OMENTOPLASTI PANKREAS DAN MSCs TERHADAP

JUMLAH M1 DAN INDEKS RESISTENSI INSULIN

Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas yang Dilakukan *Sleeve*

Gastrectomy

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Azmi Zahratunnisa

30101800037

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2022

SKRIPSI

**PENGARUH OMENTOPLASTI PANKREAS DAN MSCs TERHADAP JUMLAH MI
DAN INDEKS RESISTENSI INSULIN**

Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas yang Dilakukan *Sleeve Gastrectomy*

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Azmi Zahratunnisa
30101800037

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal, 4 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji

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

Assoc Prof. Dr. dr. Agung Putra, M.Si.Med

Pembimbing II

dr. Arini Dewi Antari, M.Biomed

Dr. dr. Chodidjah, M.Kes

Semarang, 15 Februari 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Bekah,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Azmi Zahratunnisa

NIM : 30101800037

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

PENGARUH OMENTOPLASTI PANKREAS DAN MSCs TERHADAP

JUMLAH MI DAN INDEKS RESISTENSI INSULIN

Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas yang Dilakukan *Sleeve*

Gastrectomy

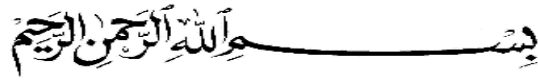
Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 19 Februari 2022



Azmi Zahratunnisa

PRAKATA



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya. Skripsi ini berjudul **“Pengaruh Omentoplasti Pankreas dan MSCs Terhadap Jumlah M1 dan Indeks Resistensi Insulin Studi Eksperimental Pada Tikus Obesitas yang Dilakukan Sleeve Gastrectomy”** disusun untuk memenuhi persyaratan dalam menempuh Program Sarjana Pendidikan Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S. H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. R. Vito Mahendra E, M. Si. Med., Sp. B dan dr. Arini Dewi Antari, M. Biomed selaku Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II yang telah sabar dan ikhlas meluangkan waktu serta tenaga guna memberikan bimbingan, saran, dan motivasi sehingga penyusunan skripsi ini dapat selesai.

3. Assoc Prof. Dr. dr. Agung Putra, M. Si. Med dan Dr. dr. Chodidjah, M. Kes selaku Dosen Penguji yang telah berkenan meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan saran serta masukan dalam perbaikan skripsi ini kepada penulis.
4. Ibu saya Wiwik Nugrawati serta adik saya Fajrin Najma Azizy dan Muhammad Faiq Malik Al-Hakim yang selalu memberikan motivasi, dukungan, dorongan, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Bapak saya Abdul Haris dan Ibu Linda Emirza serta saudara saya Fonna Dista dan Fanni Auliya yang memberi dukungan serta doa kepada penulis
6. Keluarga besar saya yang selalu memberikan motivasi, dukungan, dorongan, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Mas Ariq, Mbak Nurul, dan Mbak Syifa yang telah sabar mengajarkan penulis serta banyak memberikan ilmu dan bantuan dalam proses penyelesaian penelitian ini.
8. Aina Fasnildha Putri, Ainun Sonia Rafika, Aisyah Putri Andira, Arya Rizky Aldiansyah, Dewi Halimah Hayuningtyas, Ghaita Hasnadia Anggoro, Millam Shinta Lailaulaan Hartanto, Muhammad Naufal Hilmi, Namira Dhiya Wulandari, Namira Latifah Sa'adah, Rania Maharani, Salma Indah Safitri, dan Windy Listiana yang telah memberikan dukungan, semangat serta bantuan dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Laboratorium Pangan dan Gizi PAU Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta dan *Stem Cell and Cancer Research (SCCR) Gedung Intergrated*

Biomedic Laboratory (IBL) Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang menjadi tempat penelitian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya saran dan kritik. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, civitas akademika FK UNISSULA dan menjadi salah satu sumbangan dunia ilmiah dan kedokteran.

Wassalamualaikum Wr.Wb.

Semarang, Februari 2022



Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Makrofag-1 (M1).....	6
2.2 Resistensi Insulin.....	8
2.3 Obesitas	9
2.3.1 Definisi Obesitas	9
2.3.2 Kategori Obesitas	10
2.3.3 Patofisiologi	11
2.4 <i>Sleeve Gastrectomy</i>	12
2.4.1 Indikasi	13
2.4.2 Kontraindikasi	14
2.4.3 Prosedur operasi	15
2.4.4 Komplikasi	16
2.5 Omentoplasti.....	16
2.6 <i>Mesenchymal Stem Cells (MSCs)</i>	17

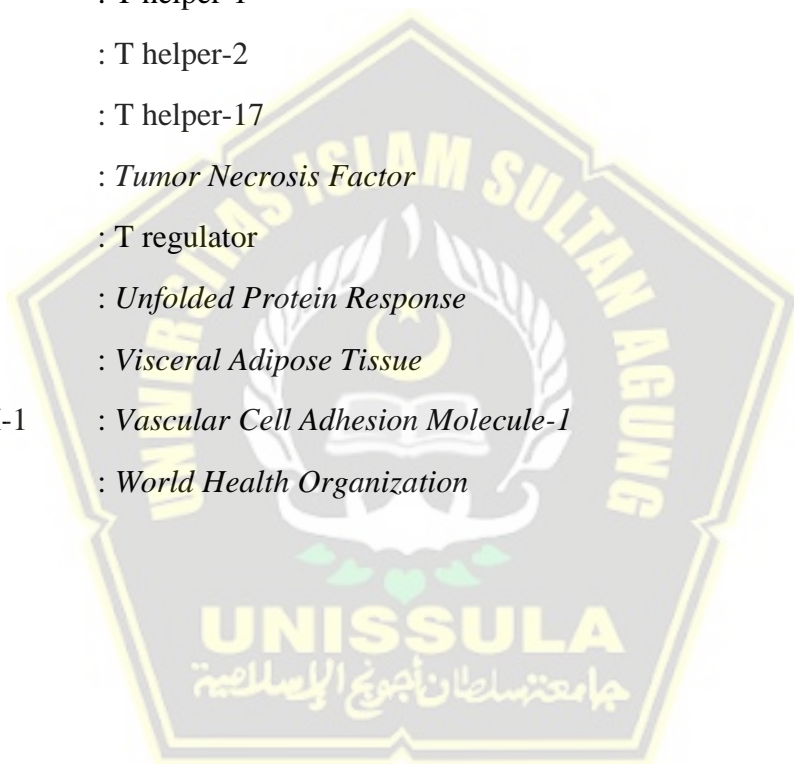
2.7 Hubungan Omentoplasti dan Mesenchymal Stem Cells Terhadap Jumlah M1 dan Indeks Resistensi Insulin Pada Obesitas Dengan <i>Sleeve Gastrectomy</i>	19
2.8 Kerangka Teori	21
2.9 Kerangka Konsep	22
2.10 Hipotesis	22
BAB III METODE PENELITIAN	23
3.1 Jenis dan Desain Penelitian	23
3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.2.1 Variabel Penelitian	24
3.2.2 Definisi Operasional.....	24
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	25
3.3.1 Populasi Penelitian.....	25
3.3.2 Sampel Penelitian	26
3.3.3 Besar sampel.....	26
3.3.4 Cara Pengambilan Sampel.....	27
3.4 Instrumen dan Bahan	27
3.5 Prosedur Penelitian	28
3.6 Alur Penelitian.....	32
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
3.7.1 Tempat Penelitian.....	33
3.7.2 Waktu Penelitian.....	33
3.8 Analisis Hasil.....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
4.1. Hasil Penelitian.....	35
4.1.1. Analisis Deskriptif.....	36
4.1.2. Analisis Bivariat.....	41
4.2. Pembahasan	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	56

DAFTAR SINGKATAN

α MEM	: <i>Alfa Minimum Essential Medium</i>
BB	: Berat Badan
CCR1	: <i>C-C Chemokine Receptor Type 1</i>
CCR2	: <i>C-C Chemokine Receptor Type 2</i>
CD29	: <i>Cluster of Differentiation 29</i>
CD31	: <i>Cluster of Differentiation 31</i>
CD34	: <i>Cluster of Differentiation 34</i>
CD45	: <i>Cluster of Differentiation 45</i>
CD68	: <i>Cluster of Differentiation 68</i>
CD90	: <i>Cluster of Differentiation 90</i>
DAB	: Diamino Benzidine
DM	: Diabetes Melitus
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FITC	: <i>Fluorescein Isothiocyanate</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
GERD	: <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
IBL	: <i>Integrated Biomedical Laboratory</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFN- γ	: Interferon-gamma
IL-1 β	: Interleukin-1 beta
IL-3	: Interleukin-3

IL-6	: Interleukin-6
IL-10	: Interleukin-10
IL-12	: Interleukin-12
IL-23	: Interleukin-23
IMT	: Indeks Massa Tubuh
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IRS-1	: <i>Insuline Receptor Substrate-1</i>
JNK	: <i>c-Jun N-Terminal Kinase</i>
Kemenkes	: Kementerian Kesehatan
LPPT	: Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
M1	: Makrofag-1
M2	: Makrofag-2
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MCR-4	: <i>Melanocortin Receptor Type 4</i>
MDSCs	: <i>Myeloid-Derived Suppressor Cells</i>
MS	: <i>Milky Spot</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
NaCl	: Natrium Chlorida
NIH	: <i>National Institute of Health</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NPY	: <i>Neuropeptide Y</i>
P38	: Protein-38
PAU	: Pusat Antar Universitas
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PYY	: <i>Peptide Tyrosine Tyrosine</i>
RE	: Retikulum endoplasma

RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCCR	: <i>Stem Cell and Cancer Research</i>
SG	: <i>Sleeve Gastrectomy</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
STZ	: Streptozotocin
TGF- β	: <i>Transforming growth factor beta</i>
Th1	: T helper-1
Th2	: T helper-2
Th17	: T helper-17
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Treg	: T regulator
UPR	: <i>Unfolded Protein Response</i>
VAT	: <i>Visceral Adipose Tissue</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



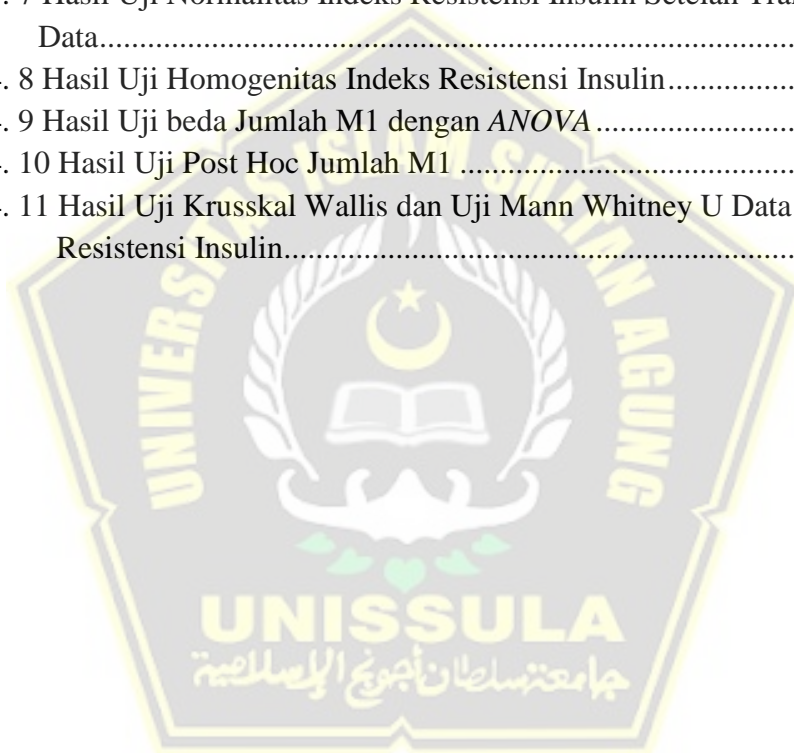
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Monosit Naive Menjadi Makrofag M1 dan M2 (diambil dari jurnal ‘Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases’ tahun 2014)	7
Gambar 2.2 Diferensiasi dan Karakteristik Makrofag (Diambil Dari jurnal ‘Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression’ Tahun 2019)	8
Gambar 2.3 Prosedur Pemotongan Gaster pada <i>Sleeve Gastrectomy</i> (diambil dari jurnal ‘Sleeve gastrectomy: have we finally found the holy grail of bariatric surgery? A review of the literature’ tahun 2016).....	15
Gambar 2. 4 Kerangka Teori.....	21
Gambar 2. 5 Kerangka Konsep	22
Gambar 3. 1 Skema Rancangan Penelitian	23
Gambar 3. 2 Alur Penelitian.....	32
Gambar 4. 1 Grafik Rerata Jumlah M1	37
Gambar 4. 2 Grafik Rerata Indeks Resistensi Insulin	38
Gambar 4. 3 Mean dan Signifikasi Jumlah M1	42
Gambar 4. 4 Mean dan Signifikasi Indeks Resistensi Insulin.....	43



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Klasifikasi IMT Nasional berdasarkan Kementerian Kesehatan R1, 2018.....	10
Tabel 2. 2 Klasifikasi Berat Badan Berdasarkan IMT dan Lingkar Perut Menurut Kriteria Asia Pasifik diambil dari (Soegondo dan Gustaviani, 2009)..	11
Tabel 4. 1 Data Konfirmasi Tikus Penelitian.....	36
Tabel 4. 2 Hasil Rerata Jumlah M1.....	37
Tabel 4. 3 Hasil Rerata Indeks Resistensi Insulin.....	38
Tabel 4. 4 Hasil Uji Normalitas Jumlah M1	39
Tabel 4. 5 Hail Uji Homogenitas Jumlah M1	39
Tabel 4. 6 Hail Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin.....	40
Tabel 4. 7 Hasil Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin Setelah Transformasi Data.....	40
Tabel 4. 8 Hasil Uji Homogenitas Indeks Resistensi Insulin.....	41
Tabel 4. 9 Hasil Uji beda Jumlah M1 dengan ANOVA	41
Tabel 4. 10 Hasil Uji Post Hoc Jumlah M1	42
Tabel 4. 11 Hasil Uji Krusskal Wallis dan Uji Mann Whitney U Data Indeks Resistensi Insulin.....	43



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Prosedur Penelitian	56
Lampiran 2. Data Hasil Penelitian	62
Lampiran 3. Hasil Uji Deskriptif, Normalitas dan Homogenitas Jumlah M1 dan Indeks Resistensi Insulin.....	63
Lampiran 4. Hasil Uji One Way ANOVA dan Uji Post Hoc LSD Jumlah M1	70
Lampiran 5. Hasil Uji Kruskal Wallis dan Mann Whitney Indeks Resistensi Insulin	71
Lampiran 6. <i>Ethical Clearance</i>	75
Lampiran 7. Surat Bebas Laboratorium	76
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian	77
Lampiran 9. Surat Pengantar Pelaksanaan Ujian Hasil Skripsi.....	81



INTISARI

Obesitas merupakan kondisi dimana terjadi penumpukan lemak di dalam tubuh. Penumpukan lemak yang berlangsung lama akan memicu pengeluaran sel M1. M1 akan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi yang dapat menurunkan sensitivitas insulin sehingga terjadi resistensi insulin yang mengarah ke diabetes melitus tipe 2. *Sleeve gastrectomy* menjadi salah satu pilihan terapi bariatrik dan kombinasi dengan terapi ajuvan omentoplasti pankreas dan injeksi MSCs diharapkan mampu menurunkan resiko terjadinya obesitas dan diabetes melitus tipe 2. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh omentoplasti dan injeksi MSCs terhadap jumlah M1 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

Penelitian menggunakan studi eksperimental dengan *postest only control group design*. Sampel penelitian dengan 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif sham (K1), kelompok kontrol positif *sleeve gastrectomy* (K2), kelompok perlakuan *sleeve gastrectomy* dengan omentoplasti pankreas (P1), serta kelompok perlakuan *sleeve gastrectomy* dengan injeksi MSCs (P2).

Hasil penelitian menunjukkan pemberian MSCs dan omentoplasti pankreas dapat menurunkan jumlah M1 dan indeks resistensi insulin secara signifikan ($P < 0,05$) pada tikus obesitas setelah dilakukan *sleeve gastrectomy*. Penurunan yang lebih signifikan terdapat pada kelompok yang diinjeksikan MSCs.

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh omentoplasti pankreas dan MSCs terhadap jumlah M1 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

Kata kunci: M1, Resistensi Insulin, *Sleeve Gastrectomy*, Omentoplasti Pankreas, MSCs

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas atau kegemukan yaitu jumlah lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi dengan pengeluaran energi dalam jangka panjang (Kementrian Kesehatan RI, 2017). Obesitas berhubungan dengan terjadinya inflamasi kronik akibat hipoksia sehingga mendatangkan makrofag-1 (M1) yang mensekresikan sitokin pro-inflamasi (Morton, 2020). Diketahui pula sitokin pro-inflamasi menjadi salah satu penyebab resistensi insulin yang dapat berlanjut menjadi diabetes melitus tipe 2 (Wondmkun, 2020). *Sleeve gastrectomy* merupakan salah satu terapi bariatrik untuk menurunkan berat badan pada pasien obesitas terutama agar tidak terjadi keparahan komorbidnya (Kehagias et al., 2016). Namun, dengan terapi ini penurunan proses inflamasi berlangsung lama sehingga butuh waktu yang lama pula untuk pemulihan kondisi diabetes melitus pada pasien.

Obesitas masih menjadi permasalahan baik di Negara maju maupun berkembang karena dapat memicu timbulnya penyakit yang berbahaya bagi tubuh antara lain resistensi insulin yang mengarah pada diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler hingga dapat mengakibatkan kematian (Morton, 2020). Prevalensi obesitas di Indonesia dengan umur >18 tahun menurut RISKESDAS pada tahun 2018, meningkat menjadi 21,8% dengan prevalensi terbanyak pada umur 40 - 44 tahun. Selain itu, prevalensi perempuan yang menderita obesitas lebih tinggi dibanding laki – laki yaitu sebesar 29,3%. (Kemenkes RI, 2018).

Komplikasi diabetes melitus tipe 2 terdiri dari komplikasi mikrovaskuler seperti neuropati, retinopati, dan nefropati serta komplikasi makrovaskuler seperti . penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung, dan stroke (Rosyada dan Trihandini, 2013).

Obesitas memiliki kaitan yang erat dengan terjadinya resistensi insulin yaitu melalui perantara sitokin pro-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi ini disekresikan oleh makrofag akibat dari hipoksia pada jaringan adiposa. (Morton, 2020). Makrofag merupakan sel imun yang diproduksi oleh sumsum tulang. Makrofag-1 merupakan jenis makrofag yang mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , TNF- α (Ferrante, 2013). Pada penelitian oleh Popko tahun 2010 memperlihatkan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α pada subjek obesitas (Popko et al., 2010). Sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan akan bersirkulasi ke sistemik dan menyebabkan resistensi insulin di berbagai jaringan. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa ekspresi TNF- α dari makrofag-1 berhubungan dengan indeks resistensi insulin (Kang et al., 2016). Pada pasien obesitas dibuktikan terjadi peningkatan jumlah makrofag di jaringan adiposa yang dalam keadaan normal hanya sekitar 10% dari jumlah sel lainnya (Lauterbach dan Wunderlich, 2017). Penurunan berat badan merupakan cara untuk mencegah terjadinya komorbid obesitas. Cara yang paling mudah yaitu melalui terapi diet dan peningkatan aktivitas fisik. Namun, tidak semua orang berhasil dengan kedua cara tersebut. Terapi yang saat ini banyak digunakan yaitu terapi bedah bariatrik. Berdasarkan data dari *Clinical Practice Guidelines* tahun 2019, jenis operasi bariatrik yang paling banyak dilakukan

adalah *sleeve gastrectomy* (SG) karena operasi tersebut memiliki tingkat komplikasi yang rendah serta defisiensi nutrisi yang ringan (Mechanick et al., 2019). Angka remisi diabetes melitus pada pasien obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy* disesuaikan dengan tingkat keparahannya karena pada pasien dengan super obesitas telah terjadi proses inflamasi kronis yang luas. Berdasarkan hasil penelitian Schmitz di tahun 2016, setelah dilakukan operasi bariatrik pada pasien obesitas akan terjadi penurunan inflamasi di organ tetapi tidak dengan inflamasi di jaringan adiposa dimana makrofag tersebut tetap bertahan dalam 12 bulan setelah operasi (Schmitz et al., 2016).

Diperlukan terapi tambahan untuk menurunkan faktor inflamasi pada pasien obesitas dengan resistensi insulin. Terapi yang dapat dilakukan salah satunya adalah omentoplasti. Omentum berperan dalam menyimpan lemak, regenerasi jaringan, dan menekan proses inflamasi yang merupakan peran dari struktur *milky spots* (MS) (Meza-Perez dan Randall, 2017; Di Nicola, 2019). Selain itu, omentum juga memiliki fungsi sebagai *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) (Shah et al., 2012). *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) memiliki peran dalam mengatur respon imun sehingga dapat menyembuhkan berbagai penyakit akibat inflamasi salah satunya adalah memperbaiki resistensi insulin pada pasien obesitas. Mengenai terapi tambahan tersebut, sebelumnya sudah dilakukan penelitian mengenai pengaruh omentoplasti pankreas pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2 dan hasilnya menunjukkan peningkatan ekspresi insulin oleh sel beta pankreas (Dimas et al., 2021). Namun, belum ada penelitian omentoplasti pankreas pada resistensi insulin yang diakibatkan oleh

obesitas. Sedangkan, pada penelitian terapi MSCs yang dilakukan pada tikus obesitas terbukti dapat menurunkan massa lemak tubuh pada tikus tersebut dan menurunkan kadar glukosa darah (Jaber et al., 2021). Dikarenakan keterbatasan dilakukannya terapi *sleeve gastrectomy* pada obesitas dengan resistensi insulin dan adanya pengaruh kedua terapi tambahan tersebut yang diharapkan dapat menurunkan inflamasi setelah operasi *sleeve gastrectomy*, peneliti ingin meneliti “Pengaruh Omentoplasti Pankreas dan MSCs Terhadap Jumlah M1 dan Indeks Resistensi Insulin”

1.2. Rumusan Masalah

Apakah omentoplasti pankreas dan MSCs berpengaruh terhadap jumlah M1 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh omentoplasti pankreas dan MSCs terhadap jumlah M1 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui pengaruh jumlah M1 pada tikus obesitas kelompok kontrol, kelompok *sleeve gastrectomy*, kelompok *sleeve gastrectomy* dengan omentoplasti pankreas, dan kelompok *sleeve gastrectomy* dengan injeksi MSCs.

1.3.2.2. Mengetahui pengaruh indeks resistensi insulin pada tikus obesitas kelompok kontrol, kelompok *sleeve gastrectomy*, kelompok *sleeve gastrectomy* dengan omentoplasti pankreas, dan kelompok *sleeve gastrectomy* dengan injeksi MSCs.

1.3.2.3. Mengetahui perbedaan injeksi MSCs dan omentoplasti pankreas terhadap jumlah M1 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat mengembangkan pengetahuan mengenai terapi tambahan yaitu omentoplasti pankreas dan MSCs pada pasien obesitas dengan resistensi insulin setelah dilakukan *sleeve gastrectomy*.

1.4.2 Manfaat Praktis

1.4.2.1 Menambah pengetahuan mengenai seberapa besar pengaruh terapi tambahan omentoplasti pankreas dan MSCs pada pasien obesitas dengan resistensi insulin setelah dilakukan *sleeve gastrectomy*.

1.4.2.2 Diharapkan ditemukannya terapi tambahan omentoplasti pankreas dan MSCs terhadap pasien obesitas dengan resistensi insulin setelah dilakukan *sleeve gastrectomy* dapat diterapkan dalam praktik kedokteran

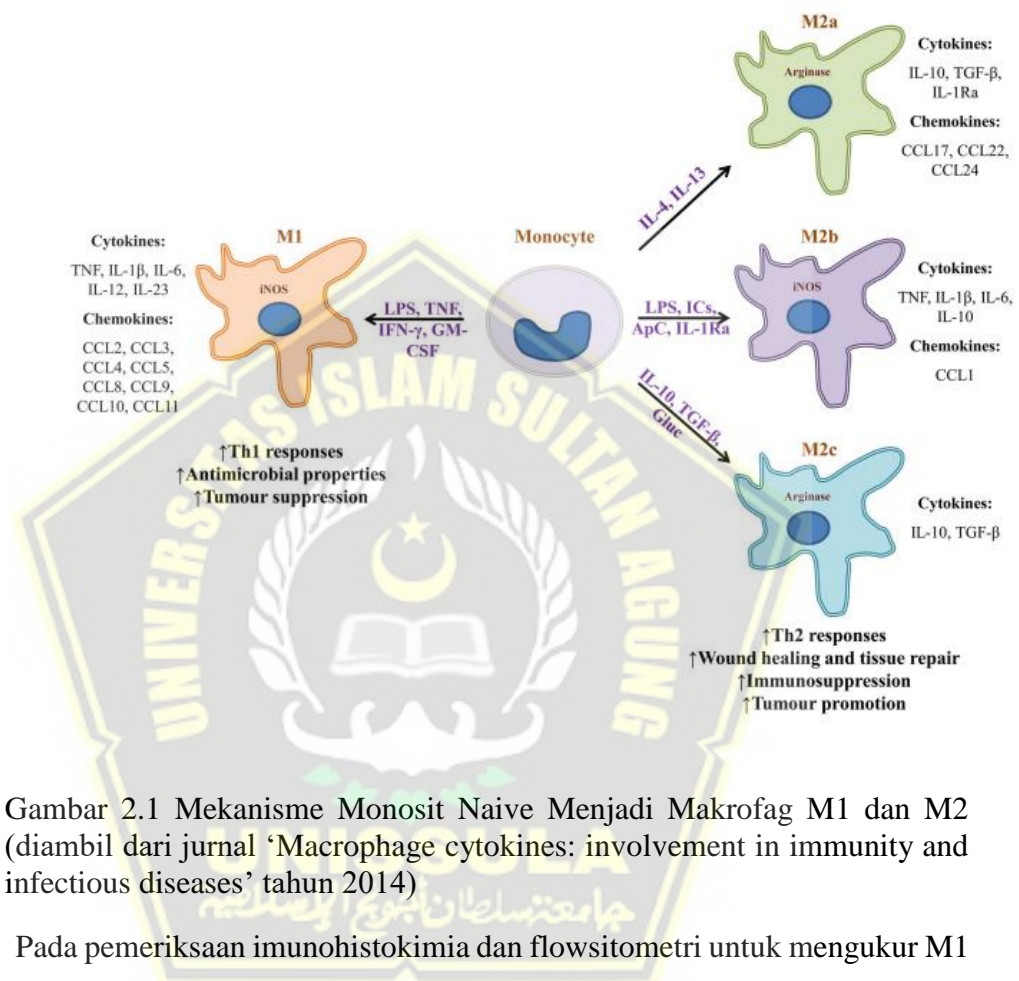
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Makrofag-1 (M1)

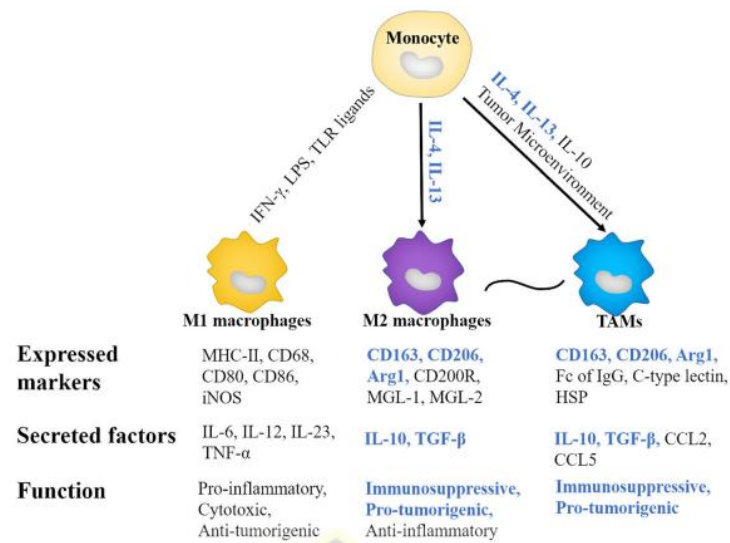
Makrofag merupakan sel pada sistem imun innate yang berfungsi memfagosit antigen atau partikel asing, mengeliminasi sel yang apoptosis dan mempresentasikan antigen asing ke limfosit. Makrofag berasal stem sel yang diproduksi di sumsum tulang menjadi monosit (Bratawidjaja dan Rengganis, 2018). Pada saat proses hematopoiesis di sumsum tulang, stem sel granulosit-monosit akan dipaparkan dengan sitokin seperti interleukin-3 (IL-3) dan *granulocyte monocyte colony stimulating factor* (GM-CSF) dan akan berdiferensiasi menjadi sel monosit. Monosit akan berada di sumsum tulang selama kurang dari 24 jam dan akan menuju sirkulasi. Selanjutnya di sirkulasi, monosit memiliki waktu paruh selama 70 jam. Setelah itu, monosit akan melalui dinding kapiler menuju jaringan dan disebut makrofag (Duque dan Descoteaux, 2014). Monosit naive atau makrofag yang dipaparkan sitokin Th1 IFN- γ , TNF atau LPS akan berkembang menjadi M1 yang akan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), memproduksi dan mengeluarkan iNOS, dan meningkatkan metabolisme arginine menjadi sitrulin dan *nitric oxide*. Peran dari M1 yaitu meningkatkan respon Th1, menghancurkan pathogen dan sel tumor. Berbeda dengan fenotip M2 yang terdiri dari M2a, M2b, dan M2c yang akan mengeluarkan sitokin anti-inflamasi dan berperan dalam pengaturan perbaikan jaringan (Duque dan Descoteaux,

2014). Pada pasien obesitas, terjadi peningkatan jumlah M1 sebagai respon adanya stress oksidatif pada jaringan adiposa akibat hipoksia. Sitokin pro-inflamasi yang dikeluarkan oleh M1 akan menurunkan sensitivitas insulin pada jaringan.



Gambar 2.1 Mekanisme Monosit Naive Menjadi Makrofag M1 dan M2 (diambil dari jurnal 'Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases' tahun 2014)

Pada pemeriksaan imunohistokimia dan flowsitometri untuk mengukur M1 diperlukan marker atau penanda salah satunya yaitu CD68 (Zhou et al., 2020). CD68 merupakan protein yang terdapat pada granula makrofag (Nuovo, 2013). Pada penelitian sebelumnya, dijelaskan bahwa CD68+ jumlahnya meningkat pada penyakit yang berhubungan dengan respon dominan T-helper 1 (Th1) (Barros et al., 2013).



Gambar 2. 2 Diferensiasi dan Karakteristik Makrofag (Diambil Dari jurnal ‘Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression’ Tahun 2019)

2.2 Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan kurang sensitifnya organ target seperti hepar, otot, jaringan adiposa terhadap insulin sehingga mengakibatkan gangguan dalam metabolisme glukosa. Pada pasien resistensi insulin, proses glukoneogenesis pada hepar meningkat akibatnya terjadi hiperglikemia. Pada otot akan terjadi penurunan sintesis glikogen. Sedangkan pada jaringan adiposa akan menyebabkan peningkatan lipolisis dan *Free Fatty Acids* (FFA) (Soelistijo et al., 2015).

Resistensi insulin berhubungan dengan faktor keturunan dan lingkungan seperti *life style* yang berhubungan melalui proses inflamasi. Contoh faktor genetik yang mempengaruhi yaitu adanya kelainan pada gen IRS-1 yang berperan dalam pensinyalan insulin (Kaku, 2010). Sedangkan faktor lingkungan yaitu pada orang obesitas yang akan menyebabkan peningkatan

jumlah sitokin pro-inflamasi sehingga akan menurunkan sensitivitas insulin (McArdle et al., 2013).

Terdapat beberapa macam pengukuran yang dapat digunakan untuk menilai resisten insulin salah satunya menggunakan *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). Penilaian HOMA-IR menggunakan rumus berikut:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glukosa (mg/dl)} \times \text{Insulin (\mu U/L)} / 405$$

Penelitian yang dilakukan di China selatan melalui pendekatan cross-sectional dan studi prospektif, didapatkan cut-off yang optimal untuk membedakan pasien yang disglukemi dengan resistensi insulin yaitu 1,4 dan 2,0. Sehingga untuk interpretasi HOMA-IR yaitu $\leq 1,4$ adalah normal; $1,4 - 2,0$ adalah disglukemi; $\geq 2,0$ adalah diabetes melitus tipe 2 (Lee et al., 2016).

2.3 Obesitas

2.3.1 Definisi Obesitas

Obesitas merupakan penyakit akibat oleh berbagai macam faktor dimana terjadi peningkatan berat badan akibat bertambahnya ukuran dan jumlah sel lemak. Obesitas menjadi masalah utama kesehatan dikarenakan dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya penyakit tidak menular seperti hipertensi, diabetes melitus tipe 2, penyakit jantung, kanker, kematian mendadak saat tidur (*sleep apneu*) serta memburuknya penyakit lain. Angka obesitas yang meningkat dihubungkan dengan

ketidakseimbangan asupan dengan pengeluaran energi (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

2.3.2 Kategori Obesitas

Lemak tubuh dapat diukur dengan menghitung indeks massa tubuh (IMT). Penghitungan IMT dapat menentukan derajat kegemukan dengan rumus berat badan dalam kilogram (kg) dibagi tinggi badan dalam meter kuadrat (m²). Interpretasi hasil IMT menurut WHO yaitu dikatakan normal jika IMT 18,5-24,9 kg/m², pra-obesitas IMT 25-29,9 kg/m² dan obesitas IMT \geq 30 kg/m². Menurut kemenkes, dinyatakan gemuk jika IMT > 25,1 kg/m². Berikut tabel klasifikasi IMT menurut Kementerian Kesehatan :

Tabel 2. 1. Klasifikasi IMT Nasional berdasarkan Kementerian Kesehatan R1, 2018.

Klasifikasi		IMT (kg/m ²)
Kurus	Berat	< 17,0
	Ringan	17,0-18,4
Normal		18,5-25,0
Gemuk	Ringan	25,1-27,0
	Berat	>27,0

Kombinasi pengukuran IMT dengan menggunakan lingkar perut dapat menilai resiko penyakit komorbiditas pada penderita obesitas.

Tabel 2. 2 Klasifikasi Berat Badan Berdasarkan IMT dan Lingkar Perut Menurut Kriteria Asia Pasifik diambil dari (Soegondo dan Gustaviani, 2009).

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Resiko komorbiditas Lingkar perut	
		< 90 cm (laki- laki) < 80 cm (perempuan)	≥90 cm (laki- laki) ≥80 cm (perempuan)
Berat badan kurang	<18,5	Rendah (resiko meningkat pada masalah klinis lain)	Sedang
Normal	18,5-22,9	Sedang	Meningkat
Berat badan lebih	≥ 23,0		
Resiko obesitas	23,0-24,9	Meningkat	Moderat
Obesitas I	25-29,9	Moderat	Berat
Obesitas II	≥ 30	Berat	Sangat berat

2.3.3 Patofisiologi

Banyak sekali faktor yang dapat menyebabkan obesitas seperti pengaturan intake makanan yang diperankan oleh leptin. Pada pasien obesitas, terjadi resistensi leptin. Dimana leptin yang seharusnya mengirimkan sinyal kenyang ke hipotalamus jika jumlah adiposit meningkat, namun disini tidak terjadi penurunan leptin. Menurut ahli fisiologis, hal ini disebabkan adanya gangguan pada reseptor atau jaras sinyal pascareseptor yang seharusnya diaktivasi oleh leptin (Guyton dan Hall, 2011).

Selanjutnya peran dari hipotalamus sebagai pusat yang mengatur sinyal kenyang dan lapar. Pada obesitas, set point tersebut telah diatur pada tingkat penyimpanan nutrisi yang tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak obesitas. Hal ini telah dibuktikan melalui percobaan terhadap hewan yang obesitas apabila asupan makannya dibatasi akan terjadi perubahan neurotransmitter di hipotalamus yang menyebabkan hewan tersebut mengalami rasa lapar yang hebat (Guyton dan Hall, 2011)

Faktor genetik juga menjadi penyebab penting obesitas. Faktor keturunan yang mempengaruhi yaitu seperti adanya gen pembawa yang menimbulkan kelainan satu atau lebih jaras yang mengatur asupan makan. Contohnya yaitu mutasi MCR-4, defisiensi leptin kongenital akibat mutasi gen, dan mutasi reseptor leptin. Faktor genetik tidak hanya berdiri sendiri, namun akan dipengaruhi pula oleh faktor lingkungan seperti kebiasaan hidup pasien tersebut (Guyton dan Hall, 2011).

2.4 Sleeve Gastrectomy

Sleeve gastrectomy merupakan prosedur bariatrik yang paling banyak dilakukan. Operasi *sleeve gastrectomy* dijadikan sebagai prosedur operasi laparoskopi bariatrik utama karena efek samping yang lebih minimal dibanding operasi bariatrik yang lain. Prosedur dilakukannya *sleeve gastrectomy* yaitu dengan mengurangi volume gaster melalui pemotongan fundus dan kurvatura

mayor sehingga akan mengurangi asupan makanan dan menurunkan berat badan. Beberapa mekanisme penurunan berat badan setelah dilakukannya *sleeve gastrectomy* yaitu terjadi penurunan hormone ghrelin yang diproduksi oleh sel oxyntic di fundus gaster sehingga menurunkan nafsu makan. Peningkatan Hormon Peptide YY (PYY) yang diproduksi usus akan menghambat Neuropeptide Y (NPY) dan menimbulkan efek anoreksigenik sehingga akan menurunkan nafsu makan. Kemudian, juga terjadi peningkatan hormon *glucagon like peptide-1* (GLP-1) yang di sekresi oleh sel L enteroendokrin pada usus sebagai respon adanya makanan yang masuk. GLP-1 akan menstimulasi pelepasan insulin dan menimbulkan rasa kenyang.

2.4.1 Indikasi

Indikasi dilakukannya operasi *sleeve gastrectomy* sama dengan metode operasi bariatrik lainnya yaitu berdasarkan IMT dan ada atau tidaknya komorbiditas. Pasien yang dianjurkan menjalani operasi *sleeve gastrectomy* yaitu:

- 1) Pasien obesitas dengan IMT lebih dari 40 kg/m^2 baik tanpa atau disertai komorbiditas
- 2) Pasien obesitas dengan IMT $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$ yang disertai komorbiditas

Komorbiditas yang berhubungan dengan obesitas yaitu seperti hipertensi, diabetes melitus, *sleep obstructive apneu*, penyakit jantung dan paru-paru akibat obesitas, penyakit persendian, dan penyakit lainnya yang menurunkan kualitas hidup pasien.

Berdasarkan konferensi NIH pada tahun 1991 dan pernyataan International Diabetes Federation (IDF) di bulan Maret 2011 menjelaskan bahwa telah dikeluarkannya *guidelines* yang merekomendasikan pasien IMT 30-34,9 kg/m² dengan diabetes atau sindrom metabolisme untuk dipertimbangkan menjalani terapi operasi sebagai pilihan alternatif apabila pasien tersebut gagal dalam terapi farmakologis dan *life style* serta memiliki resiko penyakit kardiovaskular yang besar (Morton, 2020).

2.4.2 Kontraindikasi

Kontraindikasi absolut untuk prosedur *sleeve gastrectomy* yaitu pada pasien obesitas dengan barrett's esophagus (Kehagias et al., 2016). Kontraindikasi relatif nya adalah pasien yang memiliki penyakit *gastroesophageal reflux disease* (GERD) berdasarkan penjelasan panel ekspert di tahun 2012 menjelaskan bahwa gejala refluks tersebut dapat semakin buruk setelah dilakukannya *sleeve gastrectomy*. Kontraindikasi relatif lainnya sama seperti metode operasi bariatrik yang lain yaitu pasien dengan gagal jantung berat, *unstable coronary artery disease*, penyakit paru-paru stadium akhir, kanker, sirosis hepar dengan hipertensi porta, ketergantungan obat atau alkohol, dan pasien dengan gangguan intelektual yang berat (Morton, 2020).

2.4.3 Prosedur operasi

Pasien dalam posisi terlentang dan dibawah pengaruh anestesi. Selanjutnya, dilakukan dekompresi gaster dengan gastric tube. Dilakukan retraksi pada segmen lateral sinistra hepar. Kemudian bebaskan seluruh pelekatan pada retrogastrica. Lakukan pemotongan cabang-cabang kecil arteri gastroepiploica. Selanjutnya, lakukan pembedahan pada omentum mayor sedekat mungkin dengan curvature mayor gaster dan pisahkan percabangan arteri gastroepiploica dengan skalpel ultrasonik. Lalu dilakukan transeksi sekitar 2-6 cm dari pylorus melalui sepanjang curvature mayor hingga fundus 0,5 cm dari incisura cardiac (Muffazal, 2014; Kehagias *et al.*, 2016)



Gambar 2.3 Prosedur Pemotongan Gaster pada *Sleeve Gastrectomy* (diambil dari jurnal '*Sleeve gastrectomy: have we finally found the holy grail of bariatric surgery? A review of the literature*' tahun 2016)

2.4.4 Komplikasi

Pada prosedur *sleeve gastrectomy* dapat terjadi beberapa komplikasi. Komplikasi post operasi *sleeve gastrectomy* dibedakan menjadi komplikasi awal dan komplikasi lambat. Komplikasi awal yang umumnya terjadi adalah resiko infeksi hingga terbentuknya abses, kebocoran pada daerah transeksi, dan perdarahan saluran cerna. Komplikasi lambat yang dapat terjadi seperti GERD, striktur, pembentukan fistula, hingga defisiensi nutrisi (Kehagias et al., 2016).

2.5 Omentoplasti

Terapi omentoplasti dapat dijadikan sebagai alternatif terapi insulin resisten karena pada omentum terdapat *Milky Spot* (MS) yang berperan dalam sistem imun. Omentum merupakan jaringan adiposa viseral yang berperan dalam regenerasi jaringan dan membatasi proses inflamasi. (Meza-Perez dan Randall, 2017). Omentum terdiri dari 2 jenis yaitu omentum minor yang menghubungkan curvature minor gaster dan proksimal duodenum dengan hepar dan omentum mayor yang menghubungkan curvature mayor gaster terbentang ke intestinum. Omentum akan bermigrasi ke organ yang mengalami inflamasi dan membungkus dinding organ tersebut agar proses inflamasi tidak menyebar sehingga sering disebut sebagai '*policeman of the abdomen*' (Drake et al., 2012). Pada kasus peritonitis, migrasi aktif dari omentum ke jaringan yang inflamasi di duga melibatkan migrasi makrofag dari *milky spot* ke daerah inflamasi. *Milky spots* terdiri dari kumpulan sel mononuclear seperti makrofag, sel limfosit B, limfosit T, dan sel mast serta sel stroma (Di Nicola, 2019).

Omentum yang teraktifasi memiliki 3 grup sel untuk meregenerasi jaringan yang rusak yaitu : immunomodulator CD45+ Gr1+ MDSCs, kemampuan dalam menekan aktivitas sel Th17 yaitu sel CD45- , dan tipe sel *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) yaitu CD45- CD34+ (Meza-Perez dan Randall, 2017). Terkait dengan proses inflamasi, pada omentum terdapat VAT yang berhubungan dengan CD4+ sebagai regulator sel T (Treg) yang mengekspresikan reseptor kemokin, CCR-1 dan CCR-2 sehingga memproduksi IL-10 sebagai anti-inflamasi (Shah et al., 2012). Pada penelitian yang dikembangkan oleh Universitas Alberta, percobaan pada pasien diabetes tipe 1 yang dilakukan transplantasi pulau Langerhans ke dalam *omental pouch* diketahui memberikan hasil yang memuaskan dimana hasil transplantasi tersebut menyebabkan pulau Langerhans dapat memproduksi insulin kembali akibat regulasi imun dan revaskularisasi pada omentum (Di Nicola, 2019).

2.6 *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs)

Terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dapat digunakan untuk terapi berbagai macam penyakit termasuk resistensi insulin. Terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) merupakan terapi dengan menggunakan stem sel dimana sel tersebut nantinya dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel seperti kondroblast, adiposit, myosit, osteoblast secara in vitro. Isolasi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dapat diambil dari berbagai jaringan seperti jaringan adiposa, tulang kompak, pulpa gigi, gusi, otot skeletal, islets, plasenta, dan lain-lain (Ullah et al., 2015). *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) memiliki fungsi sebagai immunomodulator dan anti-inflamasi seperti menekan fungsi sel B,

meregulasi fungsi dan aktivitas sel T, menjaga keseimbangan jumlah sel Th1 dan Th2, menghambat fungsi sel NK, dan mencegah maturasi serta aktivitas sel dendritik. Selain sistem imun, *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) juga berperan dalam angiogenesis dengan membentuk neovaskuler dan mencegah sel apoptosis (Fan et al., 2020). Dari penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa, terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) juga dapat menggeser jumlah M1 yang mengeluarkan sitokin proinflamasi menjadi lebih banyak jumlah M2 yang mengeluarkan sitokin anti-inflamasi yaitu dengan menginduksi secara eksosome makrofag sehingga mengeluarkan IL-10 (Fan et al., 2020).

Mekanisme homing pada *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dibedakan menjadi non sistemik homing dan sistemik homing. Pada homing non sistemik, dilakukan transplantasi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) pada organ target dan diarahkan pada daerah injury (Ullah et al., 2019). Sedangkan pada mekanisme homing sistemik, terdapat 3 langkah homing yaitu pertama, stem sel akan bermigrasi ke lokasi cedera dimediasi oleh mekanisme kemoatraktan melalui reseptor kemokin. Stem sel tersebut akan berinteraksi dengan endotel melalui integrin dan selektin. Selanjutnya, stem sel akan melakukan transmigrasi ke daerah focus kerusakan melalui *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan sinyal reseptor *G-protein-coupled*. Langkah ke-2, stem sel yang telah di transplantasikan akan melakukan diferensiasi menjadi beberapa jenis sel untuk menggantikan sel yang rusak. Langkah ke-3, stem sel akan mengeluarkan *growth factor* dan faktor bioaktif lainnya yang mempengaruhi perbaikan sel target (Peng et al., 2018a).

2.7 Hubungan Omentoplasti dan Mesenchymal Stem Cells Terhadap Jumlah M1 dan Indeks Resistensi Insulin Pada Obesitas Dengan *Sleeve Gastrectomy*

Pada pasien obesitas, selain akibat gangguan metabolisme juga akan terjadi respon inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin. Pada pasien obesitas akan terjadi peningkatan penyimpanan trigliserid pada jaringan adiposa dan memicu hipertrofi pada adiposit. Adiposit yang semakin membesar ukurannya akan mengganggu difusi oksigen menuju jaringan adiposa sehingga terjadi hipoksia. Akibat hipoksia ini akan memicu respon stress pada retikulum endoplasma (RE). RE memiliki fungsi meregulasi sintesis protein dan lemak. Jika terjadi kelebihan intake yang berlangsung kronis, RE akan mengaktifkan *unvolded protein response* (UPR) yang selanjutnya akan mengaktifkan sinyal MAPK JNK dan P38 yang akhirnya mempengaruhi sinyal IRS-1 sehingga menginduksi terjadinya resistensi insulin. Aktivasi UPR juga akan memicu apoptosis adiposit (Morton, 2020). JNK selain diaktivasi oleh stress pada RE juga diaktivasi oleh adanya inflamasi

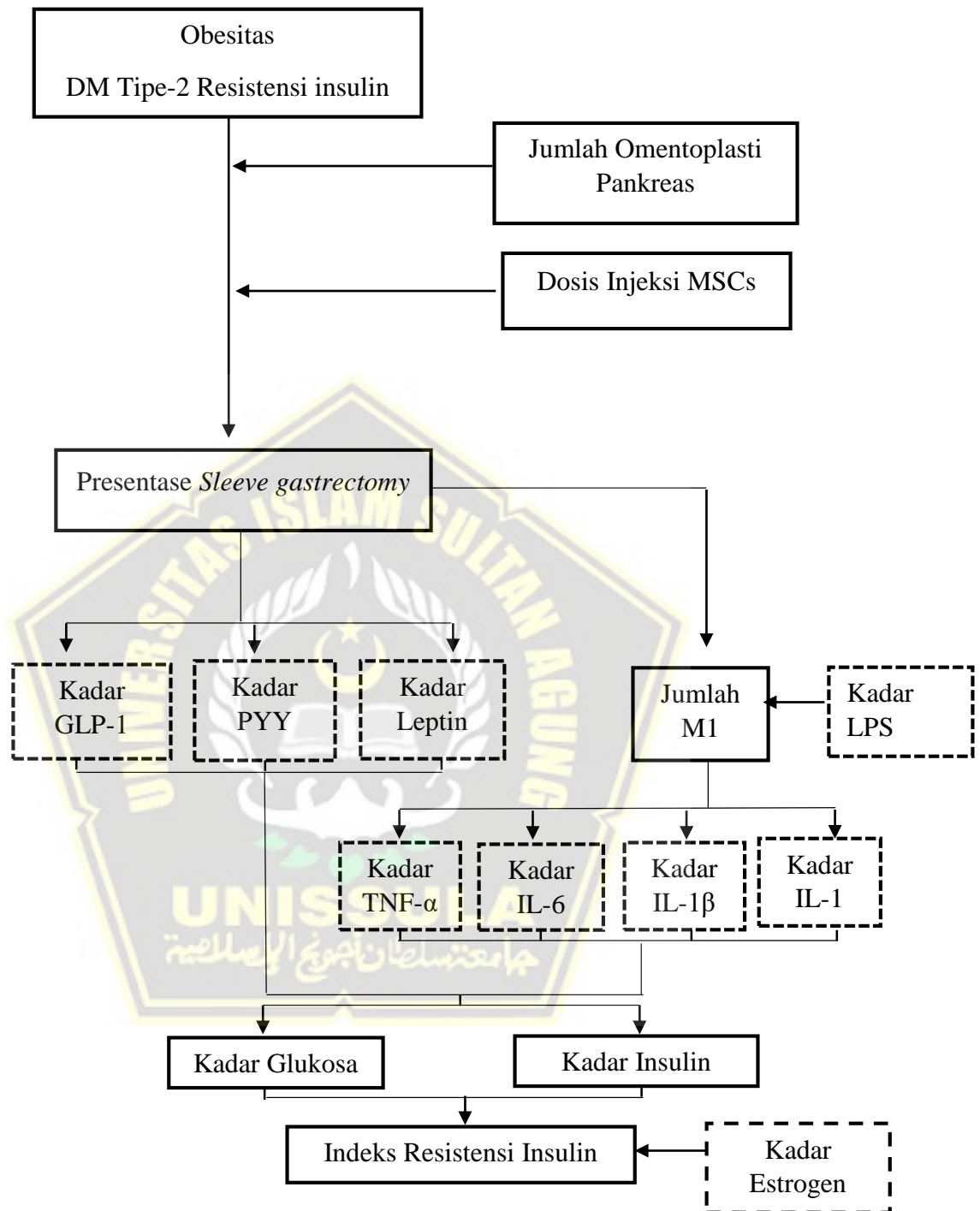
Selain memicu respon stress pada RE, kelebihan intake makanan pada obesitas juga akan memicu respon stress oksidatif dengan membentuk senyawa *Reactive Oxygen Species* (ROS). Adanya interaksi antara stress RE dengan stress oksidatif akan semakin meningkatkan terjadinya apoptosis pada adiposit. Selanjutnya, apoptosis adiposit akan memicu infiltrasi sel inflamator seperti makrofag-1 (M1), sel NK, limfosit B, limfosit T, dan eosinofil (Morton, 2020). Berdasarkan penelitian sebelumnya, diketahui pula peranan *chemoattractant*

seperti MCP-1 yang dihasilkan oleh adiposit menarik sel-sel pro-inflamasi menuju adiposit yang hipoksia. Makrofag-1 (M1) akan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 dan *reactive oxygen species* (ROS) serta *reactive nitrogen species* (RNS) dalam jumlah yang tinggi sehingga dapat menurunkan sensitivitas insulin (Duque dan Descoteaux, 2014). Oleh karena itu, pasien obesitas dengan diabetes melitus tipe 2 memerlukan terapi untuk mencegah keparahan komorbidnya.

Terapi pembedahan bariatrik dengan metode *sleeve gastrectomy* menjadi salah satu solusi untuk pasien dengan IMT super obesitas dan pasien obesitas dengan komorbid. Pada penelitian sebelumnya, ternyata inflamasi kronis pada jaringan adiposa tidak menurun secara signifikan hanya dengan melalui terapi pembedahan bariatrik (Hagman *et al.*, 2017).

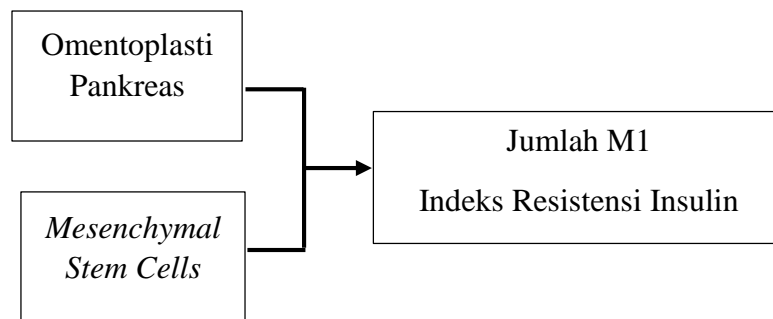
Omentoplasti merupakan terapi dengan menempelkan omentum pada jaringan yang rusak atau inflamasi. Omentum berperan dalam regenerasi jaringan dan membatasi proses inflamasi dengan struktur *milky spot* di dalamnya (Meza-Perez dan Randall, 2017). Respon imun tersebut salah satunya akan mengeluarkan IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi yang akan memperbaiki sel beta pankreas yang rusak. Terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) merupakan terapi dengan menggunakan sel induk yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel. Terapi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) pada perbaikan resistensi insulin akan menggeser jumlah sitokin pro-inflamasi sehingga dapat memperbaiki jaringan yang rusak (Peng *et al.*, 2018)

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

Omentoplasti pankreas dan pemberian MSCs pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy* memiliki pengaruh pada jumlah M1 dan indeks resistensi insulin.

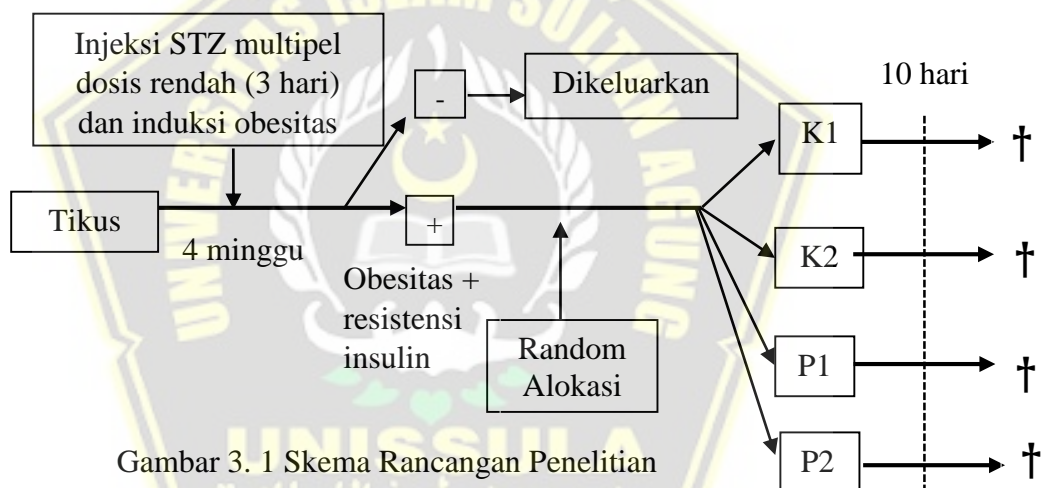


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan desain *post test only group* dengan 4 kelompok tikus obesitas yang mengalami resistensi insulin sebagai objek penelitian. Pembagian kelompok tikus percobaan tersebut yaitu, kelompok kontrol (K1), kelompok kontrol 2 (K2), kelompok perlakuan 2 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2) dengan skema rancangan penelitian sebagai berikut:



Gambar 3. 1 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

(-) : Kriteria Eksklusi

(+): Kriteria Inklusi

K1: Kelompok kontrol 1, tikus obesitas dilakukan laparotomi (Sham).

K2: Kelompok kontrol 2, tikus obesitas yang dilakukan laparotomi *sleeve gastrectomy*.

P1: Kelompok perlakuan 1, tikus obesitas yang dilakukan laparotomi *sleeve gastrectomy* dan omentoplasti pankreas.

P2: Kelompok perlakuan 2, tikus obesitas yang dilakukan laparotomi *sleeve gastrectomy* dan pemberian MSCs dosis 1×10^6 sel secara intraperitoneal.

† : Terminasi tikus pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Omentoplasti pankreas dan MSCs

3.2.2.2 Variabel terikat

1. Jumlah M1
2. Indeks Resistensi Insulin

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Omentoplasti Pankreas

Suatu tindakan pembedahan dengan menempelkan seluruh omentum mayor pada pankreas. Omentoplasti dilakukan pada hari ke-30 penelitian.

Skala data: Nominal

3.2.2.2 *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs)

Mesenchymal Stem Cells diisolasi dari umbilical cord tikus yang diperoleh dari *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR) kemudian di validasi dengan Anti-Rat CD90 PerCP, Anti-Rat CD29 Alexa Fluor 647, Anti-Rat CD31 PE, dan Anti-Rat CD45 FITC, Media Basal Diferensiasi Osteogenik MesenCult, Media Basal Diferensiasi Adipogenik MesenCult. Lalu, diberikan secara intraperitoneal pada tikus dengan dosis 1×10^6 sel. Pemberian MSCs dilakukan pada hari ke-30 penelitian.

Skala data: Nominal

3.2.2.3 Jumlah M1

Jumlah M1 dihitung berdasarkan sel yang berwarna coklat dengan pemeriksaan imunohistokimia yang menggunakan ekstraksi jaringan pankreas tikus yang dibuat preparat dengan blok paraffin melalui proses fiksasi, dehidrasi, pembedahan hingga pemotongan setebal 4 mikron. Lalu, diamati dengan mikroskop perbesaran 400x pada pulau Langerhans kemudian hasilnya merupakan rata-rata jumlah sel berwarna coklat pada 5 lapang pandang. Diidentifikasi dengan biomarker makrofag yaitu CD68. Penghitungan jumlah M1 dilakukan pada hari ke-40 penelitian.

Skala data: Rasio

3.2.2.4 Indeks Resistensi Insulin

Indeks Resistensi insulin dinilai dengan HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), menggunakan rumus yaitu $\text{GDP (mg/dl)} \times \text{insulin puasa } (\mu\text{U/ml}) \div 405$. Penghitungan HOMA-IR dilakukan pada hari ke-40 penelitian.

Skala data: Rasio

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Hewan percobaan dengan menggunakan tikus putih jantan galur wistar yang di peroleh dari Lembaga Penelitian dan Pengujian terpadu (LPPT) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*) kelamin jantan obesitas yang berusia 2 minggu dikarenakan lama perlakuan selama 6 minggu, sehingga umur tikus saat diambil data *post test* adalah 8 minggu apabila dikonversikan adalah 10-12 hari usia tikus sama dengan 1 tahun usia manusia. Tikus yang digunakan merupakan tikus yang termasuk dalam kriteria penilitan sebagai berikut:

3.3.2.1 Kriteria inklusi :

1. Tikus Wistar dengan kelamin jantan berusia 2 minggu dengan berat badan 150-200 gram
2. Tikus dengan indeks Lee > 300
3. Tikus dengan diabetes melitus tipe 2 setelah diberi injeksi streptozocin (STZ)

3.3.2.2 Kriteria eksklusi :

1. Tikus sakit atau tidak aktif

3.3.2.3 Kriteria drop out :

1. Tikus mati saat penelitian

3.3.3 Besar sampel

Besar sampel dalam penelitian ditentukan menggunakan rumus Frederer:

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

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

$$3n-5 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

t = banyak kelompok perlakuan

n = jumlah sampel minimal per kelompok

Berdasarkan perhitungan diatas, dibutuhkan 6 sampel per kelompok sehingga minimal jumlah sampel yaitu sebanyak 24 ekor tikus.

3.3.4 Cara Pengambilan Sampel

Cara mengambil sampel pada penelitian dengan metode *simple random sampling*. Tikus dilakukan adaptasi terlebih dahulu selama 1 minggu dan diberi pakan standar serta diberi minum secara *ad libitum*. Setelah dikondisikan obesitas dan diabetes melitus tipe 2, 24 ekor tikus dibagi kedalam 4 kelompok secara *random* dengan 6 ekor tikus pada kelompok *sham* (K1), 6 ekor tikus pada kelompok kontrol (K2), 6 ekor tikus pada kelompok perlakuan (P1), dan 6 ekor tikus pada kelompok perlakuan (P2).

3.4 Instrumen dan Bahan

Alat dan Bahan Penelitian *laparotomy Sleeve Gastrectomy dan omentoplasty*:

1. Set bedah *Sleeve Gastrectomy* dan omentoplasti pankreas
2. Set alat pemeriksaan Glukosa darah dan Insulin
3. Mikroskop
4. Set alat pemeriksaan M1

5. Timbangan berat badan untuk tikus
6. Ketamin
7. Infus NaCl 0,9 %
8. Povidone – iodine
9. Alkohol 70 %
10. Kassa steril
11. Doek steril
12. Handschoen steril
13. Benang jahit Polyglycolic acid 4.0 dan polypropilene 3.0
14. Sduit 1 cc dan jarum 27G
15. Lampu operasi
16. Nampan steril
17. Linen steril
18. Glucometer

3.5 Prosedur Penelitian

1. 24 ekor tikus putih jantan galur wistar diadaptasi selama 7 hari dengan diberi lingkungan dan perlakuan yang sama. Tikus diberi pakan standar yang mengandung zat gizi mikro sesuai pakan Teklad Global 14% Protein Rodent Maintenance Diet 2014S dari Harlan™ Laboratories (2014) serta diberi minum secara ad libitum. Masing-masing siklus gelap terang 12 jam, suhu sekitar 20-28⁰C, kelembaban 50%
2. Tikus diberi diet tinggi kalori dan tinggi lemak selama 4 minggu yang terdiri dari *comfeed pars* 60 %, terigu 27,8 %, kolestrol 2 %, asam kolat

0,2 %, lemak babi 10 %, dan fruktosa 2 ml/ekor/hari.(Marques et al., 2016) Diet diberikan selama 4 minggu dalam bentuk bubuk

3. 24 ekor tikus diinjeksi STZ intravena pada pembuluh darah ekor dengan dosis 45 mg/kgBB menggunakan spuit 1 cc selama 3 hari berturut – turut , serta diberi minum larutan sukrosa 30 % secara *ad libitum*.
4. Tikus dipuasakan 4-6 jam lalu diukur glukosa darah puasa (diambil dari pembuluh darah retro orbita) dan ditimbang berat badan tikus. Tikus dinyatakan diabetes apabila nilai cut-off HOMA-IR ≥ 2 . Kemudian diukur panjang nasoanal untuk dimasukkan ke indeks Lee. Tikus dalam keadaan obesitas jika indeks Lee >300

$$\text{Rumus indeks Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Berat Badan (gram)}}}{\text{Panjang Naso-anal (cm)}} \times 1000$$

5. 24 ekor tikus obesitas dan diabetes melitus tipe 2 dibagi kedalam 4 kelompok, setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus.
6. Sebelum dilakukan operasi, tikus dipuasakan 10 jam dan diberi injeksi ketamin dengan dosis 0,5 mg/kg BB secara intramuskular pada paha tikus.
7. Dilakukan perlakuan pada tikus:
 - a. Bulu bagian perut dibersihkan dengan menggunakan pencukur rambut sampai tampak kulit tikus.
 - b. Dilakukan asepsis dan antiseptis pada daerah operasi.
 - c. Perlakuan disesuaikan masing-masing kelompok tikus:

Kelompok I hanya dilakukan laparotomi tidak diberikan perlakuan

Kelompok II dilakukan *sleeve gastrectomy* dengan cara:

- Dilakukan insisi transversal subcosta sinistra mulai dari processus xyphoideus sampai ke lateral abdomen.
- Insisi diperdalam lapis demi lapis cutis, subcutis, musculus sampai peritoneum dan cavum intraperitoneal
- Identifikasi gaster, lakukan parsial *gastrectomy* sepanjang kurvatura mayor dengan klem terlebih dahulu untuk meminimalisir perdarahan.
- Jahit gaster dengan benang *polyglycolic acid* 4.0
- Bersihkan cavum abdomen dengan NaCl 0,9 %

Kelompok III dilakukan *sleeve gastrectomy* dan omentoplasti pada pankreas dengan cara:

- Dilakukan insisi transversal subcosta sinistra mulai dari processus xyphoideus sampai ke lateral abdomen.
- Insisi diperdalam lapis demi lapis cutis, subcutis, musculus sampai peritoneum dan cavum intraperitoneal
- Identifikasi gaster, lakukan parsial gastrektomi sepanjang kurvatura mayor dengan klem terlebih dahulu untuk meminimalisir perdarahan. Jahit gaster dengan benang *polyglycolic acid* 4.0
- Identifikasi omentum dan lakukan penjahitan seluruh omentum ke pankreas dengan benang *polyglycolic acid* 4.0
- Bersihkan cavum abdomen dengan NaCl 0,9 %

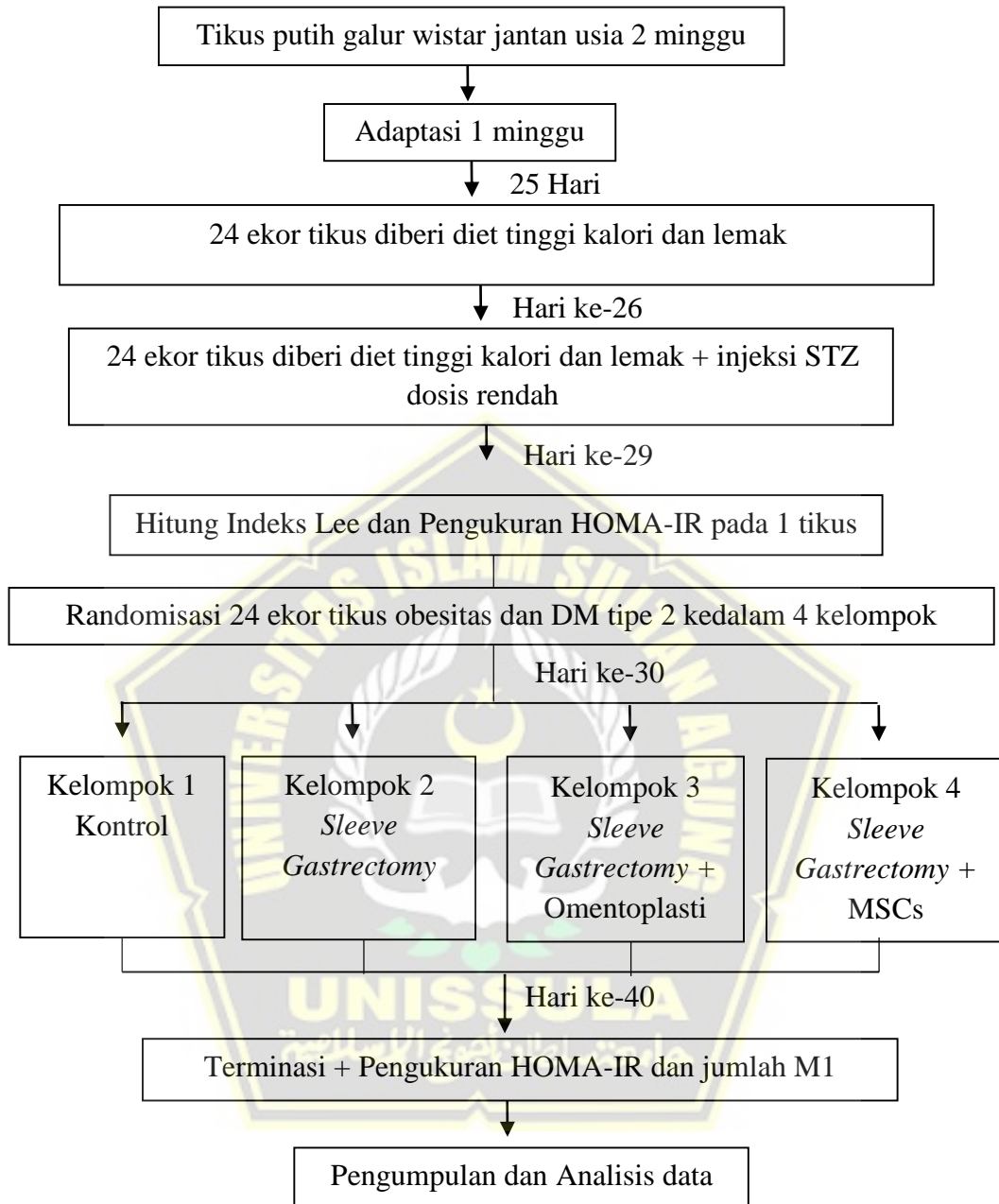
Kelompok IV dilakukan *sleeve gastrectomy* dan diinjeksikan MSCs dengan dosis 1×10^6 sel intraperitoneal.

- d. Setelah operasi, jahit luka dengan benang *polypropylene 3.0*
8. Setelah dilakukan operasi, letakkan tikus pada kandang hangat dan tutupi dengan selimut agar tidak hipotermia. Ganti balut luka operasi 3 hari, bersihkan dengan NaCl dan berikan gentamycin salep. Perawatan dilakukan selama 10 hari.
9. Dilakukan pengambilan sampel darah tikus kemudian tikus diterminasi dengan cara dibius dengan campuran anestesi *ketamine* (80-100 mg/kgBB) dan *xylazine* (5-10 mg/kgBB) secara intramuskular. Dilakukan monitoring tikus dengan pemeriksaan reflek akral, frekuensi nafas dan jantung, apabila tidak ada reflek, maka tikus benar benar sudah tidak bernyawa.
10. Tikus diletakkan dalam posisi terlentang dengan ke-empat tungkai terfiksasi ke lateral. Dilakukan pengambilan jaringan pankreas dari dalam perut tikus
11. Dilakukan pengukuran glukosa darah dan insulin serum pada tikus kemudian hasilnya dimasukkan ke rumus HOMA-IR

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Gula darah puasa (mg/dl)} \times \text{Insulin puasa (\mu\text{U/ml})}{405}$$

12. Jaringan pankreas tikus dibuat preparat kemudian dilakukan penghitungan jumlah M1 dengan pemeriksaan imunohistokimia.

3.6 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1 Tempat Penelitian

Perawatan, perlakuan, dan tindakan pembedahan tikus sampel serta pengukuran kadar GDP dan kadar insulin plasma pasca perlakuan dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU UGM Yogyakarta. Pemeriksaan jumlah M1 dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR), Gedung IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan September - Oktober 2021

3.8 Analisis Hasil

Data yang terkumpul diolah dan dianalisis dengan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) *Version 25.0 for Windows*. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis.

Data variabel jumlah M1 dilakukan analisis uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* dan homogenitas dengan *Lavene Test*. Kemudian dilanjutkan dengan uji beda parametrik *One Way Anova*. Selanjutnya dilakukan uji post hoc dengan LSD untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan signifikan.

Data variabel indeks resistensi insulin dilakukan analisis uji normalitas dan homogenitas. Data tersebut dilakukan transformasi data dengan Log10 karena data tidak berdistribusi normal. Selanjutnya dilakukan uji beda dengan *Kruskal Wallis* karena tidak memenuhi syarat uji parametrik.

Setelah itu dilanjutkan uji dengan *Mann Whitney U* untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki beda signifikan.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian “Pengaruh Omentoplasti dan MSCs terhadap Jumlah M1 dan Indeks Resistensi Insulin pada Tikus Obesitas yang Dilakukan *Sleeve Gastrectomy*” sudah dilakukan di Laboratorium pangan dan gizi PAU Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dan Laboratorium SCCR Gedung IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang pada bulan September hingga Oktober 2021. Penelitian dengan menggunakan 24 ekor tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan obesitas berusia 2 minggu yang diadaptasi selama seminggu. Kemudian, diberi diet tinggi lemak dan kalori serta injeksi STZ. Pada hari ke-29, satu tikus diukur berat badan dan panjang naso-anal kemudian hasilnya dimasukkan ke rumus indeks Lee untuk konfirmasi obesitas dan diambil sampel darah dari vena orbita kemudian diperiksa kadar gula darah puasa dan insulin yang kemudian dimasukkan ke rumus HOMA-IR untuk mengonfirmasi tikus dalam keadaan resistensi insulin. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok secara acak dengan masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor. Kelompok 1 (K1) merupakan kelompok yang hanya dilakukan laparotomi (sham), kelompok 2 (K2) merupakan kelompok yang dilakukan *sleeve gastrectomy*, kelompok 3 (P1) merupakan kelompok yang dilakukan *sleeve gastrectomy* dan omentoplasti, serta kelompok 4 (P2) merupakan kelompok yang dilakukan *sleeve gastrectomy* dan diinjeksikan MSCs dengan dosis 1×10^6 sel.

Setelah dilakukan perlakuan, tikus diberi perawatan selama 10 hari kemudian mengambil sampel darah dari vena orbita untuk menghitung GDP dan insulin yang hasilnya kemudian dimasukkan kedalam rumus HOMA-IR. Selanjutnya, tikus diterminasi dan dilakukan pengambilan sampel dari jaringan pankreas untuk penghitungan jumlah M1 dengan imunohistokimia. Data tersebut dilakukan analisis dengan SPSS.

4.1.1. Analisis Deskriptif

4.1.1.1 Konfirmasi Tikus Penelitian

Tabel 4. 1 Data Konfirmasi Tikus Penelitian

Parameter	Hasil
BB (gram)	260
Panjang (cm)	19,75
Indeks Lee (>300)	323,16
GDP (mg/dl)	259
Insulin (U/ml)	132,79
Nilai Cut-off HOMA-IR	84,92

Pada tabel terlihat bahwa indeks Lee memiliki nilai >300 sehingga tikus penelitian terkonfirmasi obesitas. Pada nilai cut-off HOMA-IR didapatkan 84,92 yang menunjukkan bahwa tikus dalam keadaan diabetes melitus tipe 2 karena melebihi nilai cut-off yaitu ≥ 2 (Lee *et al.*, 2016)

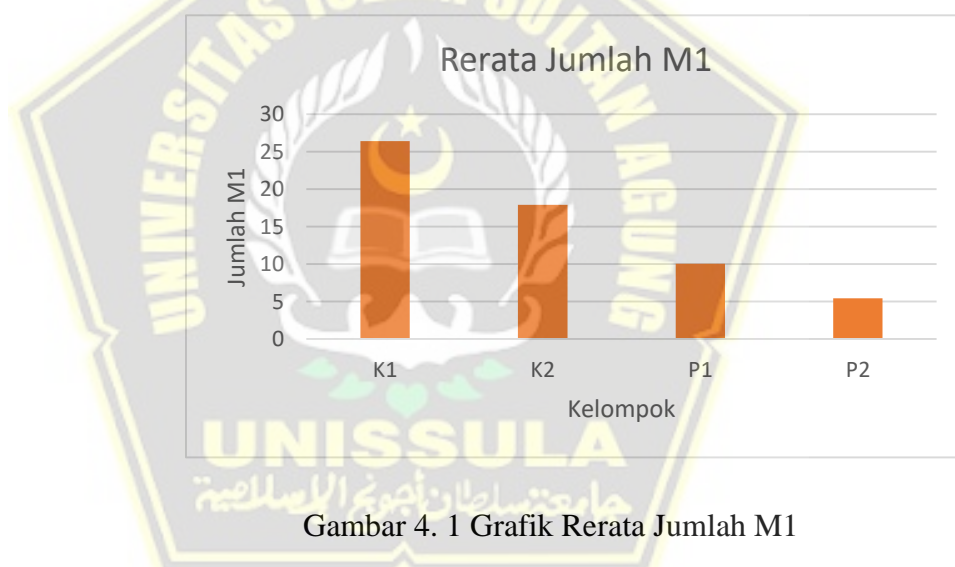
4.1.1.2 Deskriptif Data

4.1.1.1.1 Jumlah M1

Dilakukan pengelolaan data rerata jumlah M1 pada masing-masing kelompok didapat hasil seperti pada tabel dan grafik dibawah ini

Tabel 4. 2 Hasil Rerata Jumlah M1

	Rerata \pm SD	Median
K1	26,56 \pm 1,30	26,43
K2	18,02 \pm 1,30	17,91
P1	10,07 \pm 0,78	10,06
P2	5,27 \pm 0,66	5,43



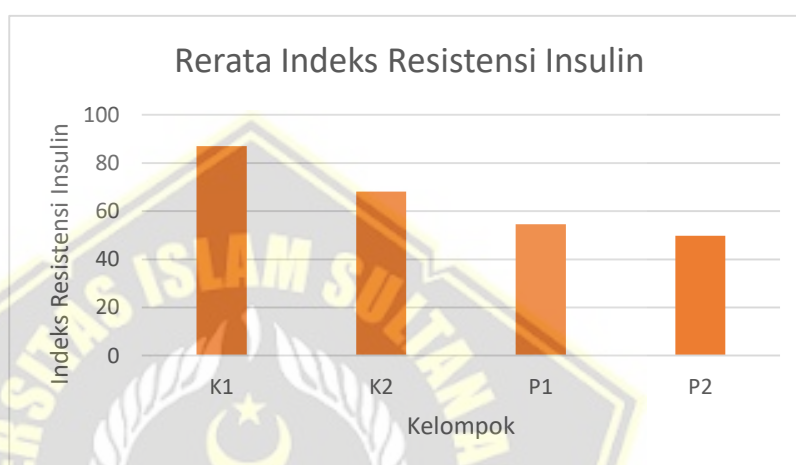
Gambar 4. 1 Grafik Rerata Jumlah M1

Dari gambar grafik diatas ditunjukkan bahwa terjadi penurunan jumlah M1 pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok lainnya. Penurunan jumlah M1 paling banyak terdapat pada kelompok P2 dibanding kelompok lainnya.

4.1.1.1.2 Indeks Resistensi Insulin

Tabel 4. 3 Hasil Rerata Indeks Resistensi Insulin

	Rerata \pm SD	Median
K1	87,02 \pm 0,44	87,07
K2	69,01 \pm 2,05	68,13
P1	56,76 \pm 6,40	54,57
P2	49,82 \pm 1,07	49,72



Gambar 4. 2 Grafik Rerata Indeks Resistensi Insulin

Dari gambar grafik diatas ditunjukkan bahwa terjadi penurunan indeks resistensi insulin pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok lainnya. Penurunan indeks resistensi insulin paling banyak terdapat pada kelompok perlakuan P2 dibanding kelompok lainnya.

4.1.1.3 Distribusi Data

4.1.1.3.1 Jumlah M1

Data jumlah M1 yang didapatkan di uji normalitasnya dengan Shapiro-Wilk. Hasilnya dapat dilihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 4. 4 Hasil Uji Normalitas Jumlah M1

	Kelompok	Uji Normalitas
		Nilai P
Jumlah M1	K1	0,684*
	K2	0,652*
	P1	0,292*
	P2	0,565*

Tabel diatas menunjukkan bahwa jumlah M1 pada semua kelompok memiliki signifikasi nilai $P > 0,05$. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa data jumlah M1 berdistribusi normal. Kemudian hasil uji homogenitas jumlah M1 ditunjukkan pada tabel berikut

Tabel 4. 5 Hasil Uji Homogenitas Jumlah M1

	Kelompok	Uji Homogenitas
		Nilai P
Jumlah M1	K1	0,187*
	K2	
	P1	
	P2	

Berdasarkan tabel tersebut dapat dilihat bahwa data jumlah M1 bersifat homogen yang ditunjukkan dengan signifikasi nilai $P > 0,05$. Dari hasil tersebut, maka data jumlah M1 dapat dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova*.

4.1.1.3.2 Indeks Resistensi Insulin

Data indeks resistensi insulin yang didapatkan di uji normalitas dengan Shapiro-Wilk. Hasilnya ditunjukkan pada tabel dibawah ini:

Tabel 4. 6 Hasil Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin

	Kelompok	Uji Normalitas
		Nilai <i>P</i>
Indeks Resistensi Insulin	K1	0,651*
	K2	0,164*
	P1	0,001
	P2	0,896*

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat bahwa data indeks resistensi insulin pada kelompok P1 tidak berdistribusi normal karena memiliki signifikansi nilai $P < 0,05$ sedangkan kelompok lainnya berdistribusi normal dengan nilai $P > 0,05$. Oleh sebab itu, dilakukan transformasi data indeks resistensi insulin menggunakan Log 10 supaya data berdistribusi normal. Hasil transformasi data ditunjukkan pada tabel dibawah ini:

Tabel 4. 7 Hasil Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin Setelah Transformasi Data

	Kelompok	Uji Normalitas
		Nilai <i>P</i>
Indeks Resistensi Insulin	K1	0,655*
	K2	0,175*
	P1	0,002
	P2	0,885*

Setelah dilakukan transformasi data, hasil data indeks resistensi insulin pada kelompok P1 tetap tidak berdistribusi normal dengan nilai $P = 0,002$ ($P > 0,05$).

Tabel 4. 8 Hasil Uji Homogenitas Indeks Resistensi Insulin

	Kelompok	Uji Homogenitas
		Nilai <i>P</i>
Indeks Resistensi Insulin	K1	0,026
	K2	
	P1	
	P2	

Dari tabel diatas didapatkan hasil uji homogenitas data indeks resistensi insulin tidak homogen karena signifikasi nilai $P < 0,05$.

Dari analisis tersebut menunjukkan data indeks resistensi resistensi insulin tidak memenuhi syarat uji parametrik karena data tidak berdistribusi secara normal dan tidak homogen sehingga selanjutnya dilakukan analisis data menggunakan uji non parametrik yaitu *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan pada keempat kelompok.

4.1.2. Analisis Bivariat

4.1.2.1 Jumlah M1

Uji parametrik untuk menganalisis jumlah M1 yaitu menggunakan uji *One Way ANOVA* untuk melihat adanya perbedaan antar kelompok.

Hasil uji *ANOVA* ditunjukkan pada tabel berikut

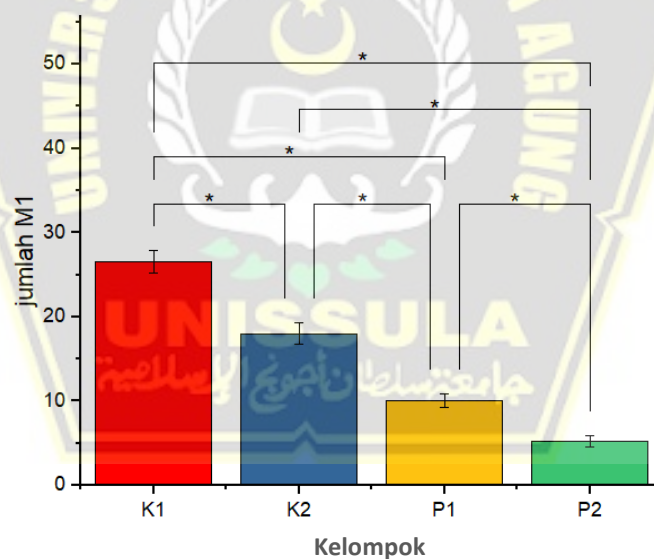
Tabel 4. 9 Hasil Uji beda Jumlah M1 dengan *ANOVA*

Kelompok	Mean \pm SD	<i>P</i>
K1	87,01 \pm 0,44	0,000*
K2	69,01 \pm 2,05	
P1	56,76 \pm 6,40	
P2	49,82 \pm 1,07	

Dari hasil tersebut menunjukkan pada data jumlah M1 terdapat perbedaan antar kelompoknya yang ditunjukkan dengan nilai $P = 0,000$ ($P < 0,005$). Kemudian, dilanjutkan dengan uji posthoc LSD untuk mengetahui mana saja kelompok yang memiliki perbedaan signifikan. Hasil post hoc ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 4. 10 Hasil Uji Post Hoc Jumlah M1

Kelompok	Nilai P Uji Post Hoc	
K1	K2	0,000*
	P1	0,000*
	P2	0,000*
K2	P1	0,000*
	P2	0,000*
P1	P2	0,000*



Gambar 4. 3 Mean dan Signifikasi Jumlah M1

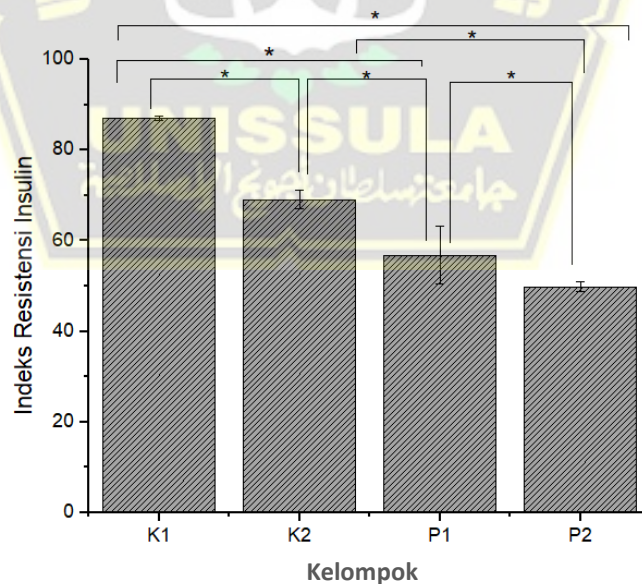
Dari hasil tersebut menunjukkan nilai $P = 0,000$ ($P < 0,05$) pada semua kelompok. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada semua kelompok.

4.1.2.2 Indeks Resistensi Insulin

Data indeks resistensi insulin yang tidak berdistribusi normal dan tidak homogen dilanjut menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*. Lalu, dilanjutkan uji *Mann Whitney U* untuk mengetahui perbedaan signifikan antar kelompok. Hasilnya ditunjukkan pada tabel dibawah ini:

Tabel 4. 11 Hasil Uji Kruskal Wallis dan Uji Mann Whitney U Data Indeks Resistensi Insulin

Kelompok		Uji <i>Kruskal Wallis</i>	Uji <i>Mann Whitney U</i>
		Nilai <i>P</i>	Nilai <i>P</i>
K1	K2	0,000*	0,004*
	P1		0,004*
	P2		0,004*
K2	P1		0,025*
	P2		0,004*
P1	P2		0,004*



Gambar 4. 4 Mean dan Signifikasi Indeks Resistensi Insulin

Dari hasil diatas, didapatkan nilai $P = 0,000$ ($P < 0,05$) pada keseluruhan kelompok. Sehingga analisis tersebut menunjukkan terdapat perbedaan indeks resistensi insulin pada semua kelompok.

Selanjutnya di uji dengan *Mann Whitney U* dan didapatkan hasil yaitu $P < 0,05$ pada semua kelompok. Dapat diambil kesimpulan bahwa pada semua kelompok didapatkan perbedaan yang bermakna.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini memiliki tujuan mengetahui pengaruh omentoplasti pankreas dan MSCs terhadap jumlah M1 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*. Penelitian ini menggunakan sampel tikus putih Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan berusia 2 minggu sejumlah 24 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok dengan 6 ekor pada setiap kelompoknya. Penelitian dilakukan selama 40 hari. Tikus diadaptasi dan diberikan diit sesuai dengan penelitian sebelumnya. Tikus diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya, yaitu Kelompok 1 dilakukan laparotomi (K1), kelompok 2 dilakukan *sleeve gastrectomy* (K2), kelompok 3 dilakukan *sleeve gastrectomy* dan omentoplasti (P1) serta kelompok 4 dilakukan *sleeve gastrectomy* dan injeksi MSCs (P2).

Penelitian ini menunjukkan penurunan jumlah M1 maupun indeks resistensi insulin pada kelompok K2 dibandingkan dengan kelompok K1 yang hanya dilakukan laparotomi. Hal ini karena *sleeve gastrectomy* dapat menyebabkan perubahan metabolisme sehingga dapat menurunkan inflamasi sistemik. Efek ini dari *sleeve gastrectomy* sejalan dengan

penelitian oleh Oscar dimana terdapat hubungan antara penurunan ukuran SAT dan VAT yang terjadi secara progresif setelah dilakukan operasi bariatrik dengan penurunan makrofag M1 (Osorio-Conles et al., 2021). Penurunan sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan peningkatan sensitivitas terhadap insulin. Sesuai dengan penelitian oleh Rehman yang membuktikan bahwa perbaikan pensinyalan insulin terjadi setelah penurunan sitokin pro-inflamasi (Rehman et al., 2017). Namun, penurunan jumlah M1 dan indeks resistensi insulin tidak terlalu tinggi dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Sejalan dengan penelitian oleh Hagman yang membuktikan bahwa masih ditemukannya proses inflamasi setelah 12 bulan pada jaringan adiposa setelah dilakukan *sleeve gastrectomy* sehingga tidak terjadi perbaikan resistensi insulin (Hagman et al., 2017).

Pada penelitian ini didapatkan penurunan jumlah M1 yang signifikan pada kelompok P2. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian MSCs dapat menggeser jumlah M1 menjadi M2. M1 berperan dalam proses inflamasi yang akan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β sedangkan M2 berperan dalam perbaikan jaringan dengan mengeluarkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan menstimulasi molekul angiogenesis seperti VEGF. MSCs mensekresikan berbagai molekul seperti TSG-6, TGF- β , PGE2, dan IL-10 yang mengubah polarisasi M1 menjadi M2. Penelitian oleh Yin di tahun 2018 menjelaskan setelah pemberian MSCs pada tikus yang mengalami diabetes melitus tipe 2 terdapat penghambatan jalur klasik yang mengaktifkan M1 dan mengubahnya menjadi M2 (Yin et al., 2018).

Polarisasi menjadi M2 berasal dari perekrutan monosit yang terpapar oleh sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (Roberts et al., 2020). Perekrutan monosit tersebut diperankan oleh jaringan adiposa yang mensekresikan MCP-1 sehingga semakin banyak monosit dari sirkulasi yang akan menuju ke jaringan adiposa maka, semakin banyak pula jumlah polarisasi menjadi M2 (Choi et al., 2020). Selain itu, sel adiposa akan mengeluarkan hormon adiponektin yang akan menghambat polarisasi M1.

Pada obesitas, proses inflamasi terjadi akibat penumpukan lemak di sel adiposa yang mengakibatkan hipertrofi sel sehingga terjadi penurunan suplai oksigen pada sel adiposa yang menyebabkan hipoksia hingga kematian sel tersebut (Morton, 2020). Dalam hal ini, MSCs dapat berperan mengatasi keadaan hipoksia sel melalui proses angiogenesis. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa pemberian MSCs pada jaringan hipoksia akan terjadi peningkatan faktor yang menginduksi neovaskularisasi seperti VEGF (Ejtehadifar et al., 2015). Dengan teratasinya keadaan hipoksia sel adiposa ini maka teratasi pula proses inflamasi pada jaringan.

Penurunan jumlah M1 juga dapat dilihat pada kelompok P1 walaupun penurunannya tidak sebanyak pada kelompok P2. Hal ini dikarenakan omentum memiliki struktur khas yang disebut *milky spot* yang memiliki fungsi imun. *Milky spot* terdiri dari sel makrofag, limfosit T, limfosit B, sel stroma, dan fibroblast. Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa terdapat populasi sel T regulator CD4+ yang menghasilkan IL-10 dengan kadar yang tinggi (Meza-Perez and Randall, 2017). Kadar IL-10 yang tinggi dapat

menggeser polarisasi M1 menjadi M2. Sejalan dengan penelitian Takafumi pada tahun 2017 membuktikan terjadinya perubahan rasio M1 dan M2 setelah dilakukan omental flap pada tikus percobaan dimana rasio M1 menurun sehingga sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan juga menurun (Uchibori et al., 2017).

Penelitian ini menunjukkan penurunan yang signifikan indeks resistensi insulin pada kelompok P2. Dikarenakan MSCs mampu memperbaiki fungsi sel beta pankreas. Hal ini selaras dengan penelitian Yiling Si tahun 2012 yang menunjukkan terjadinya perbaikan fungsi dan proliferasi sel beta pankreas pada fase awal (7 hari) setelah pemberian MSCs (Si et al., 2012). Resistensi insulin terjadi akibat obesitas yang mengakibatkan proses inflamasi. Proses inflamasi tersebut diperankan oleh makrofag M1 yang mengeluarkan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Sitokin pro-inflamasi akan meningkatkan fosforilasi serin pada IRS-1 sehingga terjadi penurunan pada Akt yang mempengaruhi GLUT 4 sehingga terjadi penurunan uptake glukosa ke dalam sel. Dalam hal ini, MSCs memiliki kemampuan dalam memperbaiki pensinyalan insulin. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa, pemberian MSCs pada tikus yang mengalami diabetes melitus tipe 2 akan terjadi penurunan fosforilasi serine IRS-1 dan terjadi peningkatan Akt sehingga meningkatkan aktivasi GLUT-4 untuk menguptake glukosa ke dalam sel (Si et al., 2012).

Penurunan indeks resistensi insulin juga terjadi pada kelompok P1 walaupun tidak terlalu signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P2.

Hal ini dikarenakan omentum memiliki sifat imunomodulator melalui kemampuannya dalam mensekresikan sitokin anti-inflamasi sehingga dapat menurunkan resistensi insulin. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa M1 yang menghasilkan sitokin pro-inflamasi mengalami penurunan akibat adanya respon anti-inflamasi oleh omentum (Uchibori et al., 2017). Dengan hal tersebut proses inflamasi akan menurun yang menyebabkan penurunan resistensi insulin. Penelitian lainnya menyebutkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi sel beta pankreas setelah dilakukan omentoplasti pankreas pada tikus (Dimas et al., 2021).

Omentoplasti masih memiliki kekurangan karena omentum merupakan jaringan lemak visceral yang memiliki fungsi imun dengan adanya “*milky spot*”. *Milky spot* merupakan agregasi sel-sel imun seperti, limfosit B, makrofag, limfosit T, dan sel mast yang dapat merespon antigen secara lokal. Sedangkan MSCs memiliki cara kerja secara homing ke tempat yang mengalami cedera melalui pelepasan molekul kemoatraktan. Kemudian, MSCs tersebut akan mensekresikan berbagai faktor molekuler, sitokin, dan kemokin untuk meregenerasi jaringan target yang cedera. MSCs mensekresikan faktor molekuler secara parakrin yaitu pensinyalan dengan sel target jarak dekat sehingga respon sel targetnya menjadi lebih cepat (Agung Putra, 2019). Selain itu, MSCs memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai sel secara *in vitro* salah satunya yaitu dapat berdiferensiasi menjadi Insulin Producing Cells (IPCs) (Kamal dan Kassem, 2020).

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan yaitu tidak dilakukan pengujian terhadap jumlah sel beta pankreas sehingga penelitian ini tidak dapat menjelaskan perbaikan sel beta pankreas hingga dapat menghasilkan kadar insulin yang normal. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan pemeriksaan jumlah M2 yang akan mengeluarkan sitokin anti-inflamasi sebagai hasil dari perbaikan jaringan target untuk membuktikan adanya pergeseran rasio M1 dan M2 setelah diberi perlakuan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

- 5.1.1 Omentoplasti pankreas dan MSCs dapat menurunkan jumlah M1 pada tikus obesitas setelah dilakukan *sleeve gastrectomy*.
- 5.1.2 Omentoplasti pankreas MSCs dapat menurunkan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas setelah dilakukan *sleeve gastrectomy*.
- 5.1.3 MSCs memberikan hasil penurunan jumlah M1 dan indeks resistensi insulin yang lebih besar dibandingkan dengan omentoplasti pankreas pada tikus obesitas setelah dilakukan *sleeve gastrectomy*.

5.2 Saran

- 5.2.1. Dilakukan penghitungan jumlah sel beta pankreas pada tikus yang dilakukan Omentoplasti dan diinjeksikan MSCs paska prosedur *sleeve gastrectomy*.
- 5.2.2. Dilakukan pengujian terhadap jumlah M2 setelah dilakukan omentoplasti dan pemberian MSCs paska *sleeve gastrectomy*

DAFTAR PUSTAKA

- Agung Putra, M.S.M., 2019. Basic Molecular Stem Cell, Unissula Press.
- Barros, M.H.M., Hauck, F., Dreyer, J.H., Kempkes, B., Niedobitek, G., 2013. Macrophage polarisation: An immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PLoS One* 8, 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080908>
- Bratawidjaja, K.G., Rengganis, I., 2018. *IMUNOLOGI DASAR*, 12th ed. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Choi, H.M., Doss, H.M., Kim, K.S., 2020. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
- Di Nicola, V., 2019. Omentum a powerful biological source in regenerative surgery. *Regen. Ther.* 11, 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.07.008>
- Dimas, E., Mughni, A., Wiryawan, C., Mahendra, V., 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 Med. J.* 10, 460–466. <https://doi.org/10.15562/bmj.v10i1.2258>
- Drake, R.L., Vogl, A.W., Mitchell, A.W.M., 2012. *GRAY'S BASIC ANATOMY*.
- Duque, G.A., Descoteaux, A., 2014. Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases. *Front. Immunol.* 5, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
- Ejtehadifar, M., Shamsasenjan, K., Movassaghpour, A., Akbarzadehlaleh, P., Dehdilani, N., Abbasi, P., Molaeipour, Z., Saleh, M., 2015. The effect of hypoxia on mesenchymal stem cell biology. *Adv. Pharm. Bull.* 5, 141–149. <https://doi.org/10.15171/apb.2015.021>
- Fan, X.L., Zhang, Y., Li, X., Fu, Q.L., 2020. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell. Mol. Life Sci.* 77, 2771–2794. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6>
- Ferrante, A.W., 2013. Obesity-induced inflammation: A metabolic dialogue in the language of inflammation. *J. Intern. Med.* 262, 408–414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01852.x>
- Guyton, Hall, J.E., 2011. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, 12th ed. Saunders Elsevier, Amerika Serikat.

- Hagman, D.K., Larson, I., Kuzma, J.N., Cromer, G., Makar, K., Rubinow, K.B., Foster-Schubert, K.E., Yserloo, B. van, Billing, P.S., Landerholm, R.W., Crouthamel, M., Flum, D.R., Cummings, D.E., Kratz, M., 2017. The Short-term and Long-term Effects of Bariatric/Metabolic Surgery on Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation in Humans. *HHS Public Access* 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.030>.
- Jaber, H., Issa, K., Eid, A., Saleh, F.A., 2021. The therapeutic effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on obesity and its associated diseases in diet-induced obese mice. *Sci. Rep.* 11, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85917-9>
- Kaku, K., 2010. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Japan Med. Assoc. J.* 53, 41–46. <https://doi.org/10.1093/med/9780199235292.003.1336>
- Kamal, M.M., Kassem, D.H., 2020. Therapeutic Potential of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells for Diabetes: Achievements and Challenges. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00016>
- Kang, Y.E., Kim, J.M., Joung, K.H., Lee, J.H., You, B.R., Choi, M.J., Ryu, M.J., Ko, Y.B., Lee, M.A., Lee, J., Ku, B.J., Shong, M., Lee, K.H., Kim, H.J., 2016. The roles of adipokines, proinflammatory cytokines, and adipose tissue macrophages in obesity-associated insulin resistance in modest obesity and early metabolic dysfunction. *PLoS One* 11, 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003>
- Kehagias, I., Zygomalas, A., Karavias, D., Karamanakos, S., 2016. Sleeve gastrectomy: have we finally found the holy grail of bariatric surgery? A review of the literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 20, 4930–4942.
- Kemenkes RI, 2018. RISKESDAS. Badan Penelit. dan Pengemb. Kesehat.
- Kementrian Kesehatan RI, 2017. Panduan Pelaksanaan Gerakan Nusantara Tekan Angka Obesitas (GENTAS).
- Lauterbach, M.A.R., Wunderlich, F.T., 2017. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 469, 385–396. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-1955-5>
- Lee, C.H., Shih, A.Z.L., Woo, Y.C., Fong, C.H.Y., Leung, O.Y., Janus, E., Cheung, B.M.Y., Lam, K.S.L., 2016. Optimal cut-offs of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) to identify dysglycemia and type 2 diabetes mellitus: A 15-year prospective study in Chinese. *PLoS One* 11, 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163424>

- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., Faria, A., Calhau, C., 2016. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte* 5, 11–21. <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>
- McArdle, M.A., Finucane, O.M., Connaughton, R.M., McMorrow, A.M., Roche, H.M., 2013. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 4, 1–23. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00052>
- Mechanick, J.I., Apovian, C., Brethauer, S., Garvey, W.T., Joffe, A.M., Kim, J., Kushner, R.F., Lindquist, R., Pessah-Pollack, R., Seger, J., Urman, R.D., Adams, S., Cleek, J.B., Correa, R., Figaro, M.K., Flanders, K., Grams, J., Hurley, D.L., Kothari, S., Seger, M. V., Still, C.D., 2019. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored By American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology,. *Endocr. Pract.* 25, 1346–1359. <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0406>
- Meza-Perez, S., Randall, T.D., 2017. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 38, 526–536. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.002>
- Morton, J.M., 2020. The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery, The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27021-6>
- Muffazal, L., 2014. SLEEVE GASTRECTOMY. Dep. Minimal Invasive Surg. Sci. Res. Center, Saifee Hosp. Mumbai, India.
- Nuovo, G.J., 2013. The Basics of Histologic Interpretations of Tissues, in: *In Situ Molecular Pathology and Co-Expression Analyses*. Elsevier, pp. 167–196. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-415944-0.00006-1>
- Osorio-Conles, Ó., Vidal, J., de Hollanda, A., 2021. Impact of bariatric surgery on adipose tissue biology. *J. Clin. Med.* 10, 1–21. <https://doi.org/10.3390/jcm10235516>
- Peng, B.Y., Dubey, N.K., Mishra, V.K., Tsai, F.C., Dubey, R., Deng, W.P., Wei, H.J., 2018a. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J. Diabetes Res.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7806435>
- Peng, B.Y., Dubey, N.K., Mishra, V.K., Tsai, F.C., Dubey, R., Deng, W.P., Wei, H.J., 2018b. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J. Diabetes Res.* 2018.

<https://doi.org/10.1155/2018/7806435>

- Popko, K., Gorska, E., Stelmaszczyk-Emmel, A., Plywaczewski, R., Stoklosa, A., Gorecka, D., Pyrzak, B., Demkow, U., 2010. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur. J. Med. Res.* <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-S2-120>
- Rehman, K., Akash, M.S.H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M.I., Rasul, A., 2017. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 27, 229–236. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>
- Roberts, J., G. Fallon, P., Hams, E., 2020. The Pivotal Role of Macrophages in Metabolic Distress. *Macrophage Act. - Biol. Dis.* <https://doi.org/10.5772/intechopen.86474>
- Rosyada, A., Trihandini, I., 2013. Determinan Komplikasi Kronik Diabetes Melitus pada Lanjut Usia Determinan of Diabetes Mellitus Chronic Complications on Elderly. *J. Kesehat. Masy. Nas.* 7, 395–401. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v7i9.11>
- Schmitz, J., Evers, N., Awazawa, M., Nicholls, H.T., Brönneke, H.S., Dietrich, A., Mauer, J., Blüher, M., Brüning, J.C., 2016. Obesogenic memory can confer long-term increases in adipose tissue but not liver inflammation and insulin resistance after weight loss. *Mol. Metab.* 5, 328–339. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.001>
- Shah, S., Lowery, E., Braun, R.K., Martin, A., Huang, N., Medina, M., Sethupathi, P., Seki, Y., Takami, M., Byrne, K., Wigfield, C., Love, R.B., Iwashima, M., 2012. Cellular basis of tissue regeneration by omentum 7, 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038368>
- Si, Y., Zhao, Y., Hao, J., Liu, J., Guo, Y., Mu, Y., Shen, J., Cheng, Y., Fu, X., Han, W., 2012. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: Identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes* 61, 1616–1625. <https://doi.org/10.2337/db11-1141>
- Soegondo, S., Gustaviani, R., 2009. Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3, 5th ed.
- Soelistijo, S., Novida, H., Rudijanto, A., Soewondo, P., Suastika, K., Manaf, A., Sanusi, H., Lindarto, D., Shahab, A., Pramono, B., Langi, Y., Purnamasari, D., Soetedjo, N., 2015. Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 Di Indonesia 2015, Perkeni.
- Uchibori, T., Takanari, K., Hashizume, R., Amoroso, N.J., Kamei, Y., Wagner,

- W.R., 2017. Use of a pedicled omental flap to reduce inflammation and vascularize an abdominal wall patch. *J. Surg. Res.* 212, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.052>
- Ullah, I., Subbarao, R.B., Rho, G.J., 2015. Human mesenchymal stem cells - Current trends and future prospective. *Biosci. Rep.* 35. <https://doi.org/10.1042/BSR20150025>
- Ullah, M., Liu, D.D., Thakor, A.S., 2019. Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience* 15, 421–438. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.004>
- Wondmkun, Y.T., 2020. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 13, 3611–3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>
- Yin, Y., Hao, H., Cheng, Y., Zang, L., Liu, J., Gao, J., Xue, J., Xie, Z., Zhang, Q., Han, W., Mu, Y., 2018. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells direct macrophage polarization to alleviate pancreatic islets dysfunction in type 2 diabetic mice article. *Cell Death Dis.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0801-9>
- Zhou, K., Cheng, T., Zhan, J., Peng, X., Zhang, Y., Wen, J., Chen, X., Ying, M., 2020. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment (Review). *Oncol. Lett.* 20, 1–13. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12097>

