

**PERBEDAAN EFEKTIVITAS OMENTOPLASTI DAN MSCs TERHADAP
KADAR IL-6 DAN INDEKS RESISTENSI INSULIN**
**Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas yang Dilakukan *Sleeve
Gastrectomy***

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Dewi Halimah Hayuningtyas

30101800044

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**

SKRIPSI

**PERBEDAAN EFEKTIVITAS OMENTOPLASTI DAN MSCs TERHADAP
KADAR IL-6 DAN INDEKS RESISTENSI INSULIN**

Studi Eksperimental pada Tikus Obesitas yang Dilakukan *Sleeve Gastrectomy*

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Dewi Halimah Hayuningtyas

30101800044

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 11 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

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

Anggota Tim Penguji

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

Pembimbing II

dr. Arini Dewi Antari, M. Biomed

Dr. Suparmi, S. Si. M. Si



Semarang, 03 Maret 2022
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,

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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Dewi Halimah Hayuningtyas

NIM : 30101800044

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul:

PERBEDAAN EFEKTIVITAS OMENTOPLASTI DAN MSCs TERHADAP

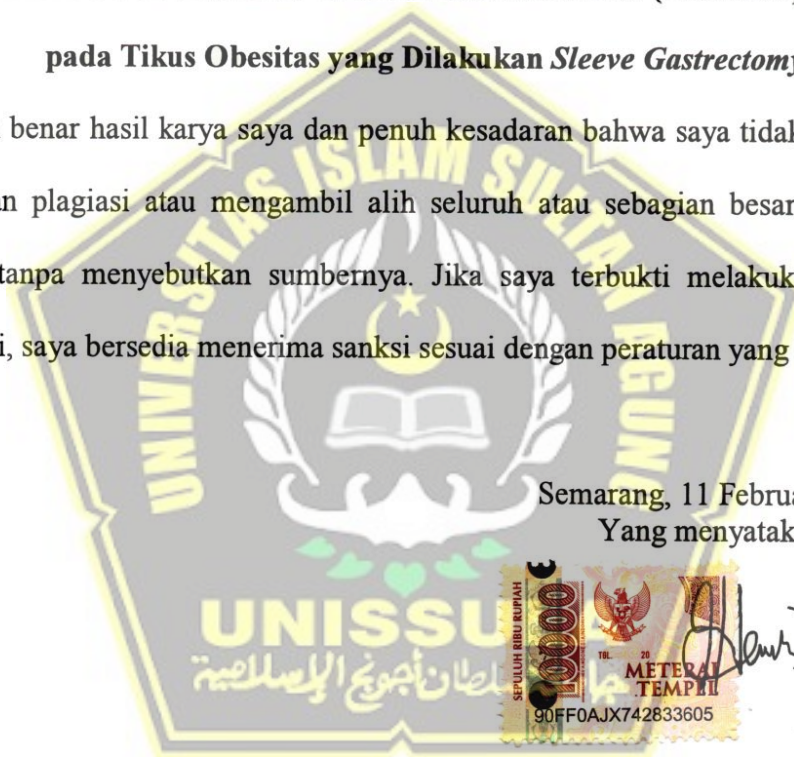
KADAR IL-6 DAN INDEKS RESISTENSI INSULIN (Studi Eksperimental

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 tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 11 Februari 2022

Yang menyatakan,



Dewi Halimah Hayuningtyas

PRAKATA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 **“Perbedaan Efektivitas Omentoplasti dan MSCs Terhadap Kadar IL-6 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.

Terselesaikannya 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. Suparmi, S. Si. M. Si selaku Dosen Penguji yang telah berkenan meluangkan waktunya untuk menguji dan memberikan saran serta masukan dalam perbaikan skripsi ini kepada penulis.
4. Orang tua saya Bapak Muhammad Giri Utama dan Ibu Nunik Zahrotul Hikmah, serta saudara saya Muhammad Ismail Bagus Setyawan dan Muhammad Adiyatma Ega Irkhamni yang selalu memberikan motivasi, dukungan, dorongan, dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Mas Ariq, Mbak Nurul, Mas Iffan, dan Mbak Syifa yang telah sabar mengajarkan penulis serta banyak memberikan ilmu dan bantuan dalam proses penyelesaian penelitian ini.
6. Azmi Zahrattunnisa, Windy Listiana, Dalif Wahyu Mustika, Samiranisa Deviki Isdanti, Elmila Izaturahmah, Namira Latifah Sa'adah, Fatimatuazzahra Selviana, Khotimatul Husna, Nihayah, Rania Maharani, Aina Fasnildha Putri, Ghaitsa Hasnadia Anggoro, dan Muhammad Naufal Hilmi yang selalu memberi motivasi, semangat serta bantuan yang tiada henti kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
7. 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 PUSTAKA

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR PUSTAKA	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Obesitas	7
2.1.1. Kategori Obesitas.....	7
2.1.2. Patofisiologi Obesitas.....	8
2.2. Indeks Resistensi Insulin	11
2.3. Kadar IL-6	12
2.4. <i>Sleeve Gastrectomy</i>	14
2.5. Omentoplasti.....	18
2.6. <i>Mesenchymal Stem Cells (MSCs)</i>	20

2.7. Hubungan Omentoplasti dan MSCs terhadap Kadar IL-6 dan Indeks Resistensi Insulin.....	24
2.8. Kerangka Teori.....	26
2.9. Kerangka Konsep	27
2.10. Hipotesis Penelitian	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	28
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	28
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	29
3.2.1. Variabel Penelitian.....	29
3.2.2. Definisi Operasional.....	29
3.3. Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1. Populasi Penelitian.....	30
3.3.2. Sampel Penelitian.....	30
3.3.3. Besar Sampel.....	31
3.3.4. Cara Pengambilan Sampel	32
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	32
3.4.1. Instrumen penelitian.....	32
3.4.2. Bahan penelitian.....	33
3.5. Cara Penelitian.....	34
3.5.1. Penggemukan Tikus.....	34
3.5.2. Induksi Diabetes Melitus Tipe 2	34
3.5.3. Operasi <i>Sleeve Gastrectomy</i>	35
3.5.4. Operasi Omentoplasti pada Pankreas.....	35
3.5.5. Operasi <i>Sleeve Gastrectomy</i> dan Injeksi MSCs.....	36
3.5.6. Prosedur Perawatan Pasca Operasi	37
3.5.7. Cara Pengumpulan Data.....	37
3.7. Alur Penelitian.....	44
3.9. Tempat dan Waktu.....	45
3.9.1. Tempat penelitian.....	45
3.9.2. Waktu penelitian	45
3.10. Analisis Hasil.....	45

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
4.1. Hasil Penelitian.....	47
4.2. Pembahasan	56
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
5.1. Kesimpulan.....	62
5.2. Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	72



DAFTAR SINGKATAN

AD-MSCs	: <i>Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
ASCs	: <i>Adult Stem Cells</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
α -MEM	: <i>a-Minimum Essential Medium</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BM-MSCs	: <i>Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells</i>
BM-MNCs	: <i>Bone Marrowderived Mononuclear Cells</i>
BAT	: <i>Brown Adipose Tissue</i>
CO ₂	: <i>Carbon Dioxide</i>
CCK	: <i>Cholecystokinin</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal Kinase</i>
CD29	: <i>Cluster of Differentiation 29</i>
CD31	: <i>Cluster of Differentiation 31</i>
CD45	: <i>Cluster of Differentiation 45</i>
CD90	: <i>Cluster of Differentiation 90</i>
cDNA	: <i>Complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
CT	: <i>Cycle Threshold</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
dTNP	: <i>Deoxynucleotide</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DEPC	: <i>Diethyl pyrocarbonat</i>
ddH ₂ O	: <i>Double-distilled water</i>
ESCs	: <i>Embryonic Stem Cells</i>
eAMV-RT	: <i>Enhanced Avian Reverse Transcriptase</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FITC	: <i>Fluorescein isothiocyanate</i>
GLP-1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
hUC-MSCs	: <i>Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>

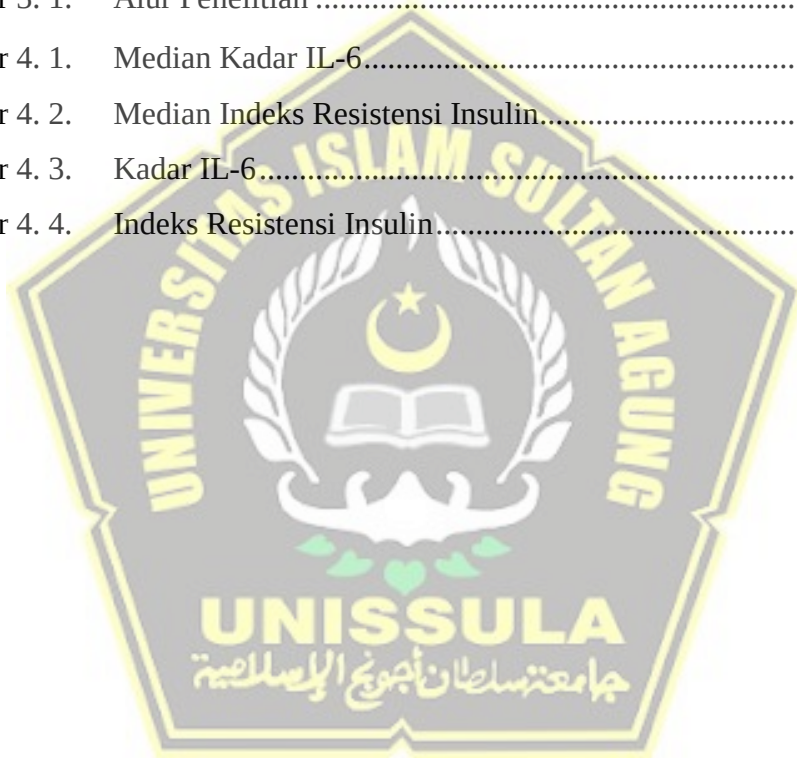
IMT	: Indeks Massa Tubuh
iPSCs	: <i>Induced Pluripotent Stem Cells</i>
IPCs	: <i>Insulin Producing Cells</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
IFN- γ	: Interferon- γ
IL-1	: Interleukin-1
IL-1ra	: Interleukin-1 <i>receptor antagonist</i>
IL-10	: Interleukin-10
IL-13	: Interleukin-13
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-6	: Interleukin-6
LPPT	: Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MNCs	: <i>Mononuclear Cells</i>
MDSCs	: <i>Myeloid-Derived Suppressor Cells</i>
NaCl	: Natrium Chloride
NPY	: Neuropeptida Y
NIDDM	: <i>Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
PYY	: <i>Peptide Tyrosine Tyrosine</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
POMC	: Pro-opiomelanocortin
PGE2	: Prostaglandin E2
PTP1B	: Protein Tyrosine Phosphatase 1B
PPIs	: <i>Proton Pump Inhibitors</i>
PAU	: Pusat Antar Universitas
qRT-PCR	: <i>quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>

RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
SSPG	: <i>Steady State Plasma Glucose</i>
SCCR	: <i>Stem Cell and Cancer Research</i>
STZ	: Streptozocin
SOCS3	: <i>Suppressor of Cytokine Signaling 3</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>
TNF- α	: <i>Tumour Necrosis Factor-α</i>
UC-MSCs	: <i>Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
VSG	: <i>Vertical Sleeve Gastrectomy</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1.	<i>Sleeve Gastrectomy</i> (diambil dari Buku ASMBS <i>Textbook of Bariatric Surgery</i> Volume 1).....	15
Gambar 2. 2.	Struktur Milky Spots di Omentum: a. Skema omentum pada tikus, b. Struktur Milky Spots (diambil dari <i>Immunological Functions of the Omentum</i> , Jurnal <i>Trend Immunology</i>).....	19
Gambar 2. 3.	Kerangka Teori.....	26
Gambar 2. 4.	Kerangka Konsep	27
Gambar 3. 1.	Alur Penelitian	44
Gambar 4. 1.	Median Kadar IL-6.....	49
Gambar 4. 2.	Median Indeks Resistensi Insulin.....	50
Gambar 4. 3.	Kadar IL-6.....	54
Gambar 4. 4.	Indeks Resistensi Insulin.....	56

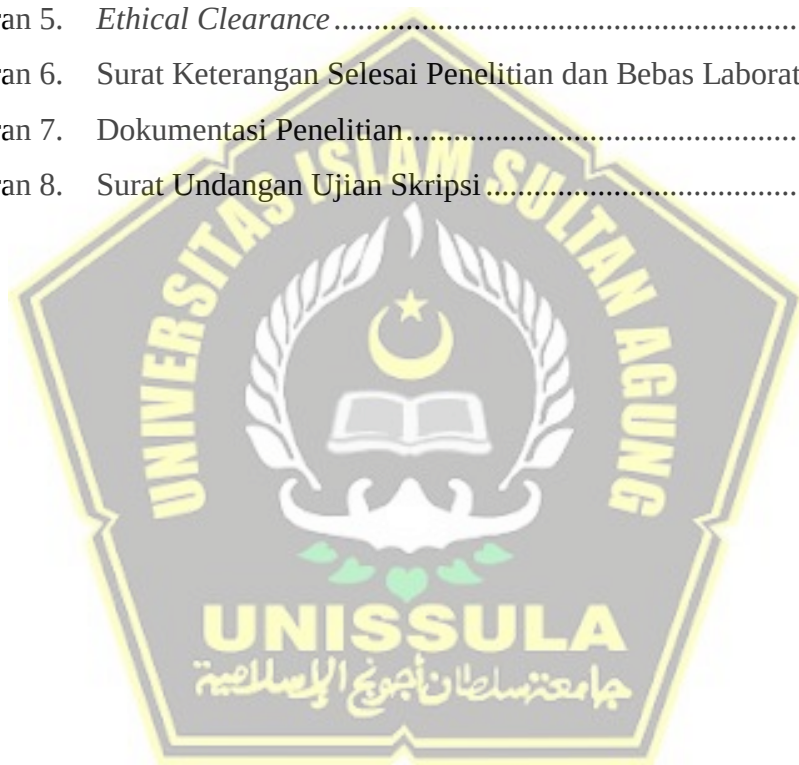


DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1.	Kategori IMT berdasarkan Kemenkes RI (diambil dari Riset Kesehatan Dasar 2013)	8
Tabel 2. 2.	Kategori IMT dan risiko penyakit relatif berdasarkan Berat Badan dan Lingkar Pinggang (diambil dari Buku ASMBS <i>Textbook of Bariatric Surgery</i> Volume 1).....	8
Tabel 2. 3.	Nilai Cut-offs HOMA-IR pada subjek di Cina Selatan (Jumlah sampel ≥ 1000) (diambil dari Jurnal Plos One tentang <i>Optimal Cut-Offs HOMA-IR</i> 2016).....	12
Tabel 4. 1.	Hasil Konfirmasi Kondisi Obesitas dan Resistensi Insulin	47
Tabel 4. 2.	Hasil Rerata Kadar IL-6.....	49
Tabel 4. 3.	Hasil Rerata Indeks Resistensi Insulin.....	50
Tabel 4. 4.	Hasil Uji Normalitas Kadar IL-6	51
Tabel 4. 5.	Hasil Uji Homogenitas Kadar IL-6.....	51
Tabel 4. 6.	Hasil Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin	52
Tabel 4. 7.	Hasil Ke-2 Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin Setelah Dilakukan Transformasi Data.....	52
Tabel 4. 8.	Hasil Uji Homogenitas Indeks Resistensi Insulin.....	53
Tabel 4. 9.	Hasil Uji Parametrik <i>One Way Anova</i> Kadar IL-6.....	53
Tabel 4. 10.	Hasil Uji Post Hoc Tamhane's T2 Kadar IL-6	54
Tabel 4. 11.	Hasil Uji Non-Parametrik Kruskal-Wallis Indeks Resistensi Insulin	55
Tabel 4. 12.	Hasil Uji Post Hoc Mann-Whitney Indeks Resistensi Insulin	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Penelitian.....	72
Lampiran 2.	Hasil Uji Deskriptif, Normalitas, dan Homogenitas Data Kadar IL-6 dan Indeks Resistensi Insulin	73
Lampiran 3.	Hasil Uji One-Way ANOVA dan Uji Post Hoc Tamhane's T2 Kadar IL-6	77
Lampiran 4.	Hasil Uji Kruskal-Wallis dan Uji Post Hoc Mann-Whitney U Indeks Resistensi Insulin	78
Lampiran 5.	<i>Ethical Clearance</i>	81
Lampiran 6.	Surat Keterangan Selesai Penelitian dan Bebas Laboratorium	82
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian.....	83
Lampiran 8.	Surat Undangan Ujian Skripsi.....	87



INTISARI

Obesitas merupakan kondisi tingginya akumulasi asam lemak yang apabila terjadi nekrosis jaringan adiposa, memicu produksi sitokin pro-inflamasi IL-6. Inflamasi kronik menyebabkan resistensi insulin dan terjadinya DM tipe 2. Kondisi ini dapat diatasi dengan terapi bedah *sleeve gastrectomy* serta tindakan omentoplasti dan pemberian *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *posttest only control group design* ini menggunakan 24 ekor tikus putih galur wistar jantan yang dibagi ke dalam 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol sham, kelompok kontrol *sleeve gastrectomy*, kelompok perlakuan omentoplasti post tindakan *sleeve gastrectomy*, dan kelompok perlakuan MSCs post tindakan *sleeve gastrectomy*. Tikus diberi diet tinggi kalori dan injeksi STZ, lalu dilakukan validasi kondisi obesitas dan DM tipe 2. Pada akhir penelitian dilakukan terminasi dan diperiksa kadar IL-6 serta indeks resistensi insulinnya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy* secara signifikan ($p < 0,05$) mengalami penurunan kadar IL-6 setelah pemberian MSCs dan tidak signifikan setelah tindakan omentoplasti. Penurunan yang signifikan ($p < 0,05$) juga terjadi pada indeks resistensi insulin setelah pemberian MSCs maupun omentoplasti. Pemberian MSCs lebih signifikan menurunkan kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan bahwa MSCs lebih efektif menurunkan kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin dibanding omentoplasti pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

Kata Kunci: Omentoplasti, MSCs, *Sleeve Gastrectomy*, IL-6, Indeks Resistensi Insulin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas merupakan penyakit yang diakibatkan oleh tidak seimbangnya energi yang digunakan dengan asupan energi yang didapat dalam waktu yang cukup lama sehingga menimbulkan tertimbunnya lemak dan menimbulkan risiko seperti diabetes melitus (DM) tipe 2 (Kemenkes RI, 2017). Obesitas dapat memengaruhi kerja sistem hormon dan membuat jaringan adiposa menumpuk di mana pada jaringan adiposa terdapat resistin yang dapat menyebabkan resistensi insulin (Sherwood, 2013). Pada pasien obesitas terjadi penurunan suplai darah ke adiposit yang dapat mengakibatkan hipoksia, infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa, dan terjadilah nekrosis sehingga memicu produksi mediator pro-inflamasi yang berlebih, lalu timbullah proses inflamasi (Ellulu *et al.*, 2015). Salah satu marker inflamasi yang berperan dalam resistensi insulin adalah IL-6 (McArdle *et al.*, 2013). Para peneliti telah membuktikan bahwa terjadi peningkatan IL-6 akibat inflamasi kronik pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2. Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang disebabkan oleh resistensi insulin di mana terdapat hilangnya respon tubuh terhadap insulin oleh jaringan tubuh yang sensitif dengan insulin sehingga terjadi gangguan dalam pengendalian glukosa darah (Ye, 2013).

Obesitas sering dialami oleh orang dewasa dan dapat pula dialami oleh anak-anak serta remaja. Berdasarkan hasil RISKESDAS (2013, 2019), pada

tahun 2013 penduduk Indonesia yang mengalami obesitas sentral pada usia ≥ 15 tahun berjumlah 26,6% dan meningkat sebesar 31% pada tahun 2018. Sebanyak 6,9% penduduk Indonesia mengalami diabetes melitus pada usia ≥ 15 tahun pada tahun 2013 dan meningkat sekitar 10,9% dilihat dari hasil pemeriksaan kadar gula darahnya pada tahun 2018. Menurut kriteria dari konsensus PERKENI dan *American Diabetes Association* (ADA) 2015, salah satu penegakan seseorang dikatakan DM yaitu bila kadar glukosa darah puasa (GDP) pasien ≥ 126 mg/dL dengan gejala sering buang air kecil dan jumlah banyak, sering haus, berat badan menurun, dan sering lapar (Badan Litbang Kemenkes RI, 2013, 2019). Pada pasien diabetes dapat terjadi gangguan fungsi tubuh yang menjadi risiko meningkatnya seseorang terkena penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal stadium akhir, retinopati, kebutaan, gangren pada tungkai, bahkan apabila tidak segera dilakukan penanganan dengan baik, maka dapat berakhir pada kematian (Guyton dan Hall, 2011).

Pada tubuh manusia terdapat *White Adipose Tissue* (WAT) yang berperan dalam pelepasan zat bioaktif salah satunya adalah IL-6. IL-6 merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam resistensi insulin melalui berbagai jalur. IL-6 berperan dalam mengganggu fosforilasi dari *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) sehingga apabila WAT meningkat maka terjadi peningkatan IL-6, maka dapat terjadi resistensi insulin (McArdle *et al.*, 2013; Rehman *et al.*, 2017). Adanya peradangan pada jaringan adiposa mengakibatkan sitokin pro-inflamasi akan menginduksi

terjadinya penurunan sensitivitas insulin (resistensi insulin) di mana hal ini sesuai penelitian Rodrigues *et al.* (2017) bahwa kadar IL-6 pada pasien diabetes melitus (DM) tipe 2 dengan obesitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan obesitas yang dikontrol (Rodrigues *et al.*, 2017). Terdapat beberapa cara untuk memperbaiki metabolisme tubuh manusia agar mendapatkan berat badan ideal, misalnya berolahraga teratur, menjaga pola makan, dan metode operasi bariatrik. Salah satu metode operasi bariatrik yang dapat dipilih adalah *sleeve gastrectomy*. Pada penelitian Chambers *et al.* (2014), sekresi *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) yang diinduksi oleh nutrisi mengalami peningkatan setelah dilakukan *Vertical Sleeve Gastrectomy* (VSG) (Chambers *et al.*, 2014). GLP-1 berperan dalam menurunkan resistensi insulin perifer serta menstimulasi proses tersekresinya insulin dari pankreas (Funes *et al.*, 2020). Berdasarkan penelitian Hagman *et al.* (2017) pada pasca satu bulan dilakukannya operasi bariatrik, terdapat peningkatan beberapa indikator seperti toleransi glukosa secara nyata, kadar insulin, dan leukosit dalam jaringan adiposa serta terjadi penurunan berat badan, glukosa secara signifikan, dan perbaikan fungsi sel β . Namun belum didapatkan perubahan yang signifikan mengenai IL-6 pada jaringan adiposa ataupun adiponektin. Setelah 12 bulan pasca operasi, terjadi penurunan adiponektin namun tetap tidak didapatkan perbedaan yang signifikan mengenai IL-6 pada jaringan adiposa (Hagman *et al.*, 2017). Padahal IL-6 memiliki peran yang penting dalam perkembangan DM dari tahap awal hingga komplikasinya (Nazari *et al.*, 2017). Keterbatasan ini

menyebabkan perlu adanya terapi post operasi agar sitokin pro-inflamasi dapat mengalami penurunan.

Terapi post operasi yang dapat dilakukan adalah omentoplasti (Di Nicola, 2019). *Milky Spots* merupakan akumulasi leukosit yang mirip dengan folikel jaringan limfoid sekunder pada omentum. Tipe sel yang dimiliki *Milky Spot* dan omentum serta mekanisme imunnya dapat meningkatkan respon antiinflamasi (Meza-Perez dan Randall, 2017). Dalam sebuah penelitian, sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 diturunkan oleh adanya sel stroma omentum (Shah *et al.*, 2012). Omentum memiliki sifat yang sama dengan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dalam penyembuhan jaringan yang rusak dan pengaturan imun (Shah *et al.*, 2012). MSCs merupakan *Adult Stem Cells* (ASCs) dengan potensi diferensiasi *multidirectional* yang memiliki kemampuan bermigrasi ke jaringan yang cedera dan mengadopsi fenotipe endokrin pankreas (Thakkar *et al.*, 2015; Qi *et al.*, 2019). Terapi *Stem Cell Educator* merupakan modalitas baru yang masih diteliti dalam uji klinis fase satu atau dua mengenai kemanjuran dan keamanannya dalam mengobati DM (Kamal dan Kassem, 2020). Berdasarkan adanya peningkatan obesitas dan komplikasinya serta keterbatasan dari *sleeve gastrectomy* dalam mengatasi penurunan sitokin pro-inflamasi inilah menjadi dasar dilakukannya penelitian oleh peneliti mengenai “Perbedaan Efektivitas Omentoplasti dan MSCs Terhadap Kadar IL-6 dan Indeks Resistensi Insulin.”

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah penelitian ini yaitu: “Apakah terdapat perbedaan efektivitas omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan efektivitas omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui perbedaan kadar IL-6 pada tikus obesitas kelompok kontrol, kelompok *sleeve gastrectomy*, kelompok *sleeve gastrectomy* dengan omentoplasti, dan kelompok *sleeve gastrectomy* dengan injeksi MSCs.

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

1.3.2.3. Mengetahui efektivitas omentoplasti dan MSCs pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

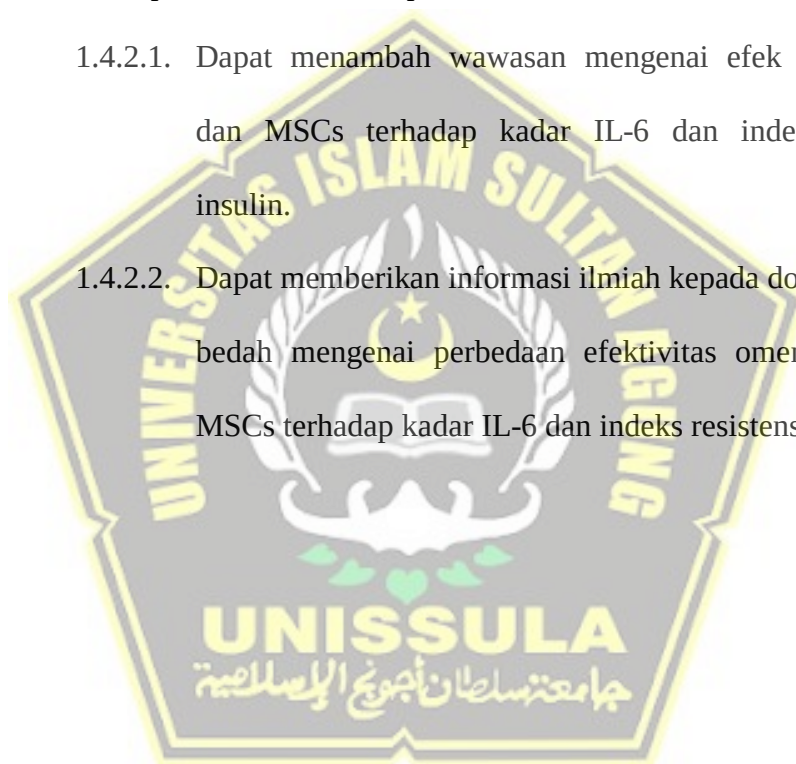
Sebagai pengembangan ilmu pengetahuan dan bahan kajian untuk penelitian selanjutnya mengenai omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan:

1.4.2.1. Dapat menambah wawasan mengenai efek omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin.

1.4.2.2. Dapat memberikan informasi ilmiah kepada dokter spesialis bedah mengenai perbedaan efektivitas omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

Organisasi dunia seperti WHO, Asosiasi Medis Amerika, Administrasi Obat dan Makanan serta Institut Kesehatan Nasional, saat ini menyebut obesitas sebagai penyakit dengan konsekuensi patofisiologi yang banyak (Sherwood, 2018). Obesitas merupakan salah satu penyakit yang tersering didapati oleh orang dewasa dengan risiko mengalami penyakit jantung iskemik, diabetes, dan kanker. Penumpukan asam lemak akibat asupan energi yang tidak seimbang dengan energi yang digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama menyebabkan terjadinya obesitas (Kemenkes RI, 2017).

2.1.1. Kategori Obesitas

Indeks Masa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan indikator dalam menentukan status gizi yang didasarkan pada pengukuran antropometri tinggi badan (TB) dan berat badan (BB). IMT didapatkan dengan rumus sebagai berikut (Badan Litbang Kemenkes RI, 2019).

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

Berdasarkan Kemenkes RI (2019), batasan IMT untuk penilaian status gizi penduduk dewasa (> 18 tahun), yaitu:

Tabel 2. 1. Kategori IMT berdasarkan Kemenkes RI (diambil dari Riset Kesehatan Dasar 2013)

Kategori	IMT (kg/m ²)
Kurus	<18,5
Normal	≥ 18,5 – <25
BB berlebih	≥25 – <27
Obesitas	≥ 27

Berikut adalah modifikasi kategori obesitas yang dilihat berdasarkan IMT dan lingkar pinggang pada risiko relatif terjadinya penyakit (Forse *et al.*, 2020).

Tabel 2. 2. Kategori IMT dan risiko penyakit relatif berdasarkan Berat Badan dan Lingkar Pinggang (diambil dari Buku ASMBS *Textbook of Bariatric Surgery* Volume 1)

Risiko Relatif Penyakit Berdasarkan Lingkar Pinggang (DM tipe 2, Hipertensi, Penyakit Kardiovaskuler)				
	IMT (kg/m ²)	Kelas obesitas	Laki-laki ≤ 102 cm (≤ 40 in)	Laki-laki > 102 cm (> 40 in)
			Perempuan ≤ 88 cm (≤ 35 in)	Perempuan > 88 cm (> 35 in)
<i>Underweight</i>	<18,5	-	-	-
Normal	18,5 – 24,9	-	-	-
<i>Overweight</i>	25,0 – 29,9	-	Meningkat	Tinggi
Obesitas	30,0 – 34,9	I	Tinggi	Sangat Tinggi
Obesitas	35,0 – 39,9	II	Sangat Tinggi	Sangat Tinggi
Obesitas Ekstrem	≥ 40	III	Sangat Tinggi Sekali	Sangat Tinggi Sekali

2.1.2. Patofisiologi Obesitas

Pada tubuh manusia terdapat dua jenis jaringan adiposa, di antaranya yaitu *Brown Adipose Tissue* (BAT) dan *White Adipose Tissue* (WAT). Dalam hal ini, WAT memiliki peran dalam pelepasan

zat bioaktif yang dihasilkan oleh adipokin, yaitu *Tumour Necrosis Factor* (TNF- α), leptin, adiponektin, IL-6, dan IL-1 β , sedangkan BAT berperan dalam fungsi termoregulasi. Peningkatan dari WAT pada pasien obesitas karena peradangan pada jaringan adiposa menjadi salah satu faktor terjadinya resistensi insulin (McArdle *et al.*, 2013). Meningkatnya adipokin berbanding lurus dengan massa lemak, sehingga semakin luas simpanan lemak pada pasien obesitas maka semakin banyak pula sitokin pro-inflamasinya. Leptin merupakan adipokin terpenting dalam tubuh yang berperan dalam regulasi berat tubuh normal yang memediasi komunikasi antara jaringan adiposa, usus, dan otak dalam mengatur asupan makanan. Dalam keadaan normal, nafsu makan akan ditekan oleh leptin sehingga terjadi penurunan konsumsi makanan, merangsang keluarnya sinyal melanocortin dari hipotalamus, dan mendorong penurunan berat badan dengan sinyal Neuropeptida Y (NPY) yang dihambat yang merangsang nafsu makan (Sherwood, 2018; O'Rourke, 2020). Apabila terdapat jaringan lemak yang meningkat, adiposit akan menghasilkan leptin dalam jumlah yang banyak dan bersirkulasi melalui darah menuju otak serta sawar darah otak. Selanjutnya leptin akan menempati reseptornya pada beberapa tempat di hipotalamus terutama neuron di nukleus paraventricular dan neuron pro-opiomelanocortin (POMC) di nukleus arkuata. Pada orang dengan kerusakan pada reseptor leptin di hipotalamus dapat

menyebabkan seseorang menjadi hiperfagia berat dan berujung obesitas parah (Guyton dan Hall, 2011). Faktor genetik juga ikut berperan dalam pengaturan asupan makanan dan pengeluaran energi pada pasien obesitas dan diabetes (Sherwood, 2018).

Obesitas adalah salah satu penyakit yang menjadi faktor risiko terjadinya diabetes melitus (DM) tipe 2. DM tipe 2 disebut juga dengan diabetes melitus tidak bergantung insulin/*non-insulin-dependent diabetes mellitus* (NIDDM) merupakan sindrom yang ditandai dengan adanya gangguan sensitivitas jaringan terhadap insulin yang menurun (Guyton dan Hall, 2011). Pada orang yang mengalami obesitas, terdapat resistin yang memiliki peran dalam resistensi insulin dan terjadi penurunan adiponektin yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Sherwood, 2013). Dasar terjadinya diabetes yaitu adanya penurunan adiponektin pada pasien DM tipe 2 dan berakibat menjadi resistensi insulin. Adanya pergeseran metabolisme glukosa menjadi metabolisme lipid karena banyaknya lipid yang dibawa ke otot rangka, menimbulkan terjadinya *downregulation* dari suatu molekul yang terlibat dalam *uptake* glukosa di otot. Akibatnya, terjadi suatu kompensasi berupa peningkatan sekresi insulin sel β pancreas (O'Rourke, 2020). Apabila terjadi peradangan kronik pada jaringan adiposa, sitokin pro-inflamasi akan menginduksi terjadinya resistensi insulin. Pada obesitas terjadi pergeseran keseimbangan sitokin dalam jaringan dan

serum pada lingkungan sitokin diabetogenik pro-inflamasi. Proses inflamasi yang didukung adanya adipokin dan sitokin pro-inflamasi akan memperburuk resistensi insulin dan juga timbul respons metabolik yang merugikan (O'Rourke, 2020).

2.2. Indeks Resistensi Insulin

Insulin merupakan hormone yang disekresi oleh sel β pankreas, sel yang terletak di tengah pulau Langerhans pankreas, berfungsi dalam menurunkan kadar glukosa, asam lemak, dan asam amino darah (Sherwood, 2018). Keadaan tubuh dalam uptake glukosa yang diinduksi insulin mengalami gangguan pada jaringan yang sensitif terhadap insulin (penurunan sensitivitas insulin) yang disebut resistensi insulin. Hal ini dapat berpengaruh pada fungsi organ seperti vasokonstriksi ataupun peningkatan asupan kalori (Ye, 2013).

Pengukuran sensitivitas insulin (resistensi insulin) dapat menggunakan teknik *glucose clamp*, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR), tes toleransi glukosa oral atau intravena, Indeks Pemeriksaan Sensitivitas Insulin Kuantitatif, dan tes *steady state plasma glucose* (SSPG) (Dielen *et al.*, 2010). Dahulu teknik klem hiperglikemik dan euglikemik (*glucose clamp*) sebagai gold standar dalam mengukur sensitivitas sel β terhadap glukosa dan jaringan terhadap insulin (DeFronzo *et al.*, 1979; Žarković *et al.*, 2017). Namun saat ini yang sering digunakan yaitu HOMA-IR, sebab teknik *glucose clamp* dinilai rumit dan sulit untuk digunakan. HOMA-IR dinilai lebih nyaman serta efisien dalam mengukur resistensi

insulin (Tang *et al.*, 2015). Berikut adalah rumus perhitungan HOMA-IR (Mawarti *et al.*, 2012).

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

Nilai batas/*cut-off* HOMA-IR tiap individu berbeda. Hal ini dikarenakan dalam penentuan nilai batas/*cut-off* HOMA-IR dipengaruhi oleh jenis kelamin, ras, usia, penyakit, dan komplikasinya sehingga akan berpengaruh dalam mengidentifikasi resistensi insulin dan perawatannya. Menurut WHO, resistensi insulin didefinisikan dengan nilai yang lebih besar dari nilai persentil ke-75 pada pasien non-diabetes (Tang *et al.*, 2015). Nilai batas/*cut-off* HOMA-IR yang ditentukan pada subjek di Cina Selatan yaitu sebagai berikut (Lee *et al.*, 2016).

Tabel 2. 3. Nilai Cut-offs HOMA-IR pada subjek di Cina Selatan (Jumlah sampel ≥ 1000) (diambil dari Jurnal Plos One tentang *Optimal Cut-Offs* HOMA-IR 2016)

Kriteria	Nilai <i>cut-offs</i> HOMA-IR
Normal	$\leq 1,4$
Disglikemia	1,4 – 2
Resistensi Insulin	≥ 2

2.3. Kadar IL-6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi utama yang berperan dalam berbagai proses inflamasi seperti mengontrol migrasi, diferensiasi, apoptosis, dan proliferasi sel (Rehman *et al.*, 2017). Dalam tubuh manusia terdapat 2 fenotip makrofag, yaitu makrofag tipe M-1 dan makrofag tipe M-2. Sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, Interleukin-1 (IL-1), *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α), dan Interferon- γ (IFN- γ) disekresi oleh makrofag tipe M-1 dalam konsentrasi yang tinggi, sedangkan sitokin

anti-inflamasi seperti *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- β 1) dan Interleukin-10 (IL-10) dalam konsentrasi yang rendah. Sebaliknya oleh makrofag tipe M-2, jumlah sitokin yang disekresi dalam konsentrasi yang tinggi yaitu sitokin anti-inflamasi seperti TGF- β 1 dan IL-10, sedangkan sitokin pro-inflamasi IL-6, IFN- γ , TNF- α , dan IL-1 dalam konsentrasi yang rendah (Putra, 2019). Sekitar sepertiga konsentrasi IL-6 pada total sirkulasi berasal dari jaringan adiposa (Ellulu *et al.*, 2015). Beberapa mediator inflamasi seperti IL-6, IL-1, TNF- α , IL-1 β , dan IFN- γ menjadi pemicu utama yang menyebabkan resistensi insulin (Rehman *et al.*, 2017). Beberapa jenis sel, seperti sel pulau pankreas, hepatosit, neutrophil, sub tipe sel-T tertentu, dan makrofag mengekspresikan reseptor IL-6 (Qu *et al.*, 2014). Ellingsgaard *et al.* (2011) mengungkapkan dalam penelitiannya bahwa IL-6 secara kronis dapat meningkatkan sekresi *Glukagon-like peptide-1* (GLP-1), intake glukosa serta menjadikan sel L lebih responsif terhadap glukosa, sedangkan secara akut dapat meningkatkan eksositosis GLP-1 dari sel GLUTag yang berakibat meningkatnya sekresi GLP-1. GLP-1 yang sekresinya dirangsang oleh nutrisi di ileum distal, bekerja dengan mengurangi asupan makan dan meningkatkan rasa kenyang (Funes *et al.*, 2020). GLP-1 merupakan hormon yang berfungsi dalam induksi sekresi insulin (Ellingsgaard *et al.*, 2011). Zarkovic *et al.* (2017) membuktikan bahwa pada pasien DM tipe 2 baik dengan atau tidak dengan komplikasi berupa nefropati mengalami peningkatan kadar serum IL-6 (Žarković *et al.*, 2017).

2.4. *Sleeve Gastrectomy*

Sleeve gastrectomy merupakan gold standar dari pembedahan bariatrik. Terapi pembedahan bariatrik sudah terbukti menjadi terapi untuk pengobatan pasien obesitas yang mana hasilnya terjadi penurunan berat badan jangka panjang yang signifikan dibandingkan dengan terapi non-bedah. Prosedur pembedahan ini berupa pengangkatan sebagian gaster pada kurvatura mayor dengan mengurangi sebagian volume gaster dan menyebabkan penurunan berat badan. Mortalitas dan morbiditas dari prosedur *sleeve gastrectomy* lebih rendah dibandingkan dengan prosedur bariatrik lain yang lebih kompleks. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat keberhasilan memperbaiki diabetes melalui pembedahan *sleeve gastrectomy* (Zundel *et al.*, 2020)

2.4.1. **Indikasi Operasi *Sleeve Gastrectomy***

Pada operasi bariatrik tidak terdapat batasan untuk usia pasien, namun terdapat syarat BMI yang harus dipenuhi oleh pasien, yaitu BMI antara 35 – 40 kg/m² dengan penyakit penyerta seperti diabetes melitus tipe 2 yang parah atau faktor risiko kardiovaskular, atau pasien dengan BMI ≥ 40 kg/m² (DuCoin *et al.*, 2020).

2.4.2. **Prosedur Operasi *Sleeve Gastrectomy***

Prosedur ini berawal dari gastrektomi sel parietal dalam mengatasi kejadian ulserasi marginal untuk mengurangi beban asam pada ileum. Teknis pelaksanaan *sleeve gastrectomy* lebih mudah

dibandingkan *biliopancreatic diversion* ataupun *gastric bypass* (Zundel *et al.*, 2020).

Singkatnya pada prosedur ini dilakukan pengangkatan bagian fundus lambung dan sebagian besar curvatura mayor. Setelah dilakukan *sleeve gastrectomy* terjadi peningkatan tekanan intraluminal dan menyebabkan perasaan kenyang yang awal (Zundel *et al.*, 2020). Awalnya, dilakukan pemotongan pada cabang kecil *gastroepiploic*, lalu diseksi sepanjang curvatura mayor dengan pisau bedah ultrasonik. Kemudian dokter dibantu oleh asisten untuk melakukan penarikan secara lateral dan memposisikan instrument untuk menghindari perdarahan. Sisa dari ligamentum gastrokolik dipotong ke arah distal hingga 2 cm proksimal pilorus. Setelah dilakukan pemotongan, angkat bagian lambung yang terpotong dan dilakukan penjahitan untuk menghindari perdarahan. Dalam melakukan pembedahan, perlu diperhatikannya hubungan anatomi organ lambung dengan organ lain (Zundel *et al.*, 2020).



Gambar 2. 1. Sleeve Gastrectomy (diambil dari Buku ASMBS *Textbook of Bariatric Surgery Volume 1*)

2.4.3. Efek Post Operasi *Sleeve Gastrectomy*

Setelah dilakukan metode operasi *sleeve gastrectomy*, terdapat perubahan sekresi gastrointestinal, pankreas, dan endokrin seperti adanya peningkatan *Peptide tyrosine tyrosine* (PYY), *Cholecystokinin* (CCK), GLP-1, dan penurunan ghrelin (Zundel *et al.*, 2020). Hal ini dibuktikan pada beberapa penelitian yang menemukan adanya perubahan hormonal seperti peningkatan pelepasan GLP-1, CCK, dan PYY postprandial serta terdapat penurunan sirkulasi ghrelin yang bertahan lama (Sioka *et al.*, 2018). GLP-1 memiliki sifat insulinomimetik (Zundel *et al.*, 2020). GLP-1 dan CCK berperan dalam mengurangi asupan makanan dan meningkatkan rasa kenyang. Sedangkan PYY berperan dalam menghambat motilitas usus dan pengosongan lambung (*ileal break*). Adanya peningkatan pelepasan GLP-1, CCK, dan PYY berhubungan dengan penurunan berat badan pada pasien (Zundel *et al.*, 2020). Menurut Jimenez *et al.* (2014) setelah dilakukannya *sleeve gastrectomy*, respon oleh GLP-1 tidak hanya untuk menstimulasi dari tersekresinya insulin, tetapi juga untuk pemulihan motilitas (Jiménez *et al.*, 2014).

Pada metode ini sebagian besar lambung dipotong yang menyebabkan peningkatan tekanan pada lambung dan kapasitas lambung menurun. Hal ini menyebabkan transit pencernaan ke saluran bawah yang dipercepat sehingga ini yang memungkinkan

terjadinya penurunan jumlah asupan makanan dan timbul anoreksia yang menjadi awal dari efek metode *sleeve gastrectomy* (Preedy *et al.*, 2017) .

Pada metode ini dapat pula terjadi kenaikan berat badan jangka panjang seperti dengan metode pembedahan bariatrik lainnya, namun hal ini dapat diatasi dengan intervensi ulang (Zundel *et al.*, 2020). Seperti dengan metode lainnya, metode *sleeve gastrectomy* juga memiliki factor-faktor yang kemungkinan dapat mengakibatkan seseorang mengalami kegagalan setelah dilakukan prosedur *sleeve gastrectomy*, misalnya perubahan konsumsi makanan menjadi tinggi kalori, kepatuhan pasien yang buruk, dan faktor pola makan (Corcelles dan Lacy, 2015). Selain itu, metode ini dilaporkan dapat memperbaiki dan menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α (Kheirvari *et al.*, 2020). Namun juga dilaporkan bahwa kadar sitokin pro-inflamasi tidak mengalami penurunan setelah dilakukan operasi bariatric apabila diperiksa pada jaringan adiposanya (Hagman *et al.*, 2017).

2.4.4. Komplikasi Operasi *Sleeve Gastrectomy*

Komplikasi yang mungkin terjadi adalah kebocoran. Namun komplikasi berupa kebocoran jarang terjadi. Kebocoran muncul sebagai komplikasi akut (dalam 7 hari) dengan lokasi yang paling umum yaitu di bawah *gastroesophageal junction* pada sepanjang garis staples. Akibat adanya kebocoran akan menimbulkan takipnea,

demam sejak dini, dan takikardia sehingga diperlukan intervensi segera pada pasien. intervensi yang dapat dilakukan berupa pemasangan stent esofagogastrik untuk menutup perforasi, laparoskopi diagnostik dengan drainase, drainase perkutan dengan stent endoskopik ataupun inserti pada tabung-T (*T-tube*) untuk mengontrol fistula (Zundel *et al.*, 2020).

Komplikasi lain dapat berupa obstruksi baik akut maupun lanjut. Hal ini muncul beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah dilakukannya operasi *sleeve gastrectomy*. Gejala yang muncul berawal dari disfagia, lalu salivasi, dan muntah (Zundel *et al.*, 2020).

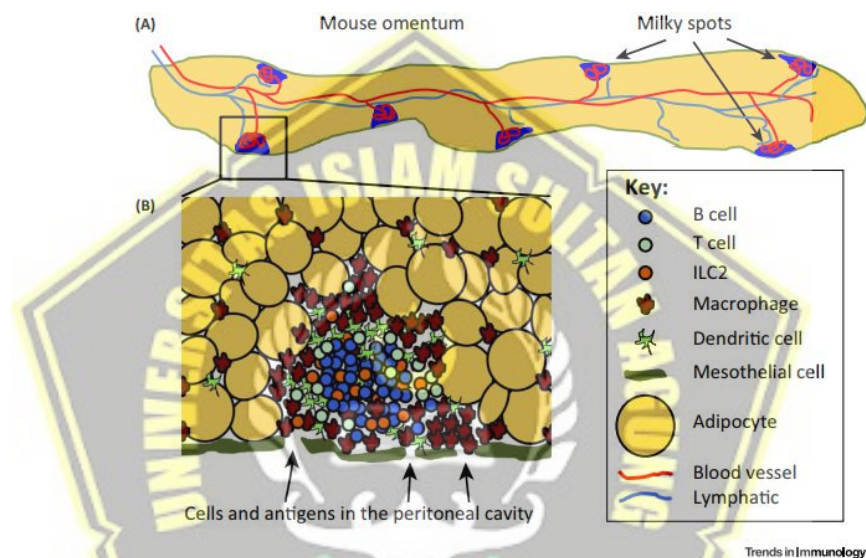
2.4.5. Tindakan Post Operasi Sleeve Gastrectomy

Setelah dilakukan metode pembedahan, pasien diobservasi untuk mencegah terjadinya kebocoran atau pendarahan. Kemudian dapat dilakukan X-ray pada saluran pencernaan bagian atas untuk mengidentifikasi kebocoran. Pada hari pertama atau kedua post operasi, biasanya pasien dibolehkan pulang dengan diberikan obat anti nyeri untuk beberapa hari dan PPIs selama 6 – 8 minggu (Zundel *et al.*, 2020).

2.5. Omentoplasti

Omentum merupakan potongan lemak tipis yang oleh lapisan sel mesothelial. Omentum berada di permukaan organ intraperitoneal berupa

lapisan jaringan adiposa yang datar dan besar yang sifatnya tidak terdapat pada jaringan lemak lain. Pada tikus, omentum merupakan timbunan lemak yang kecil dibandingkan sekitarnya. Pada tikus dan manusia, omentum memiliki *Milky Spots* yang merupakan akumulasi leukosit yang terorganisir, terletak tepat di bawah lapisan sel mesothelial yang menutupi omentum di antara adiposit. *Milky Spots* memiliki mekanisme yang dapat meningkatkan respon antiinflamasi (Meza-Perez dan Randall, 2017).



Gambar 2. 2. Struktur Milky Spots di Omentum: a. Skema omentum pada tikus, b. Struktur Milky Spots (diambil dari *Immunological Functions of the Omentum*, Jurnal Trend Immunology)

Omentum teravaskularisasi dengan baik oleh jaringan kapiler yang berhubungan dengan pembuluh darah sentral yang besar di antara adiposit. Pembuluh darah juga terhubung dengan *Milky Spots* seperti glomerulus membentuk simpul. Pembuluh limfatik sentral yang besar juga mengalir di tengah omentum dan juga tidak hanya mengarah ke *Milky Spots*, tetapi juga area omentum yang tidak memiliki *Milky Spots* (Meza-Perez dan Randall,

2017). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa omentoplasti dapat mengontrol angiogenesis, dan juga perlindungan terhadap infeksi serta reaksi inflamasi (Uchibori *et al.*, 2017). Omentum memiliki sel stroma omentum yang dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 (Shah *et al.*, 2012). Sel stroma omentum yang teraktivasi menjadi sumber untuk factor pertumbuhan endotel vaskuler dan fibroblast (Di Nicola, 2019).

Seorang ahli bedah dari Inggris menyebutkan bahwa omentum sebagai “*The policeman of the abdomen*”. Hal ini dikarenakan omentum mampu mempromosikan penyembuhan dan melemahkan peritonitis (Meza-Perez dan Randall, 2017). Omentum juga telah digunakan dalam memperkuat penyambungan, membungkus lokasi anastomosis, dan mencegah terjadinya kebocoran (Di Nicola, 2019). Omentum bekerja sama dengan sel yang memiliki sifat *stem cell* untuk membuat sejumlah besar sel imunomodulator. Penelitian Shah *et al.* (2012) mengungkapkan bahwa omentum memberikan dukungan dalam penyembuhan jaringan yang rusak, hal ini menandakan bahwa omentum memiliki sifat seperti *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs). Adanya jumlah yang banyak dari MSCs dan *Myeloid-Derived Suppressor Cells* (MDSCs) pada jaringan yang normal yang mendasari omentum dalam penyembuhan jaringan yang rusak. (Shah *et al.*, 2012).

2.6. *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs)

Stem cells merupakan sel yang mempunyai sifat dapat berdiferensiasi menjadi beberapa sel dan memperbarui diri. *Stem cells* memiliki beberapa jenis dan fungsi yang sangat berperan bagi suatu organisme, yaitu

menggantikan sel yang tua atau disfungsi dan memelihara jaringan homeostasis. Terdapat tiga jenis stem cell, yaitu *Embryonic Stem Cells (ESCs)*, *Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)*, dan *Adult Stem Cells (ASCs)* yang mana berdasarkan potensi untuk berdiferensiasi dibagi menjadi pluripotent, multipotent, totipotent, unipotent, dan oligopotent. *Stem cells* pluripotent milik manusia termasuk ESCs yang berasal dari blastokista dan iPSCs yang dibentuk dari ekspresi ektopik berbagai faktor pluripotent. ASCs memiliki imunogenisitas yang terendah dibandingkan dengan ESCs dan iPSCs. *Mesenchymal Stem Cells/Mesenchymal Stromal Cells (MSCs)* merupakan ASCs dengan potensi multidirectional yang dapat berasal dari hampir semua jenis jaringan, termasuk jaringan hati, sumsum tulang, *fetal annexes*, darah menstruasi, jaringan adiposa, jaringan paru-paru, jaringan gigi, dan jaringan otot rangka. (Qi *et al.*, 2019).

Terapi MSCs memiliki efek guna dalam mengatasi gangguan inflamasi dan autoimun (Qi *et al.*, 2019). MSCs memiliki beberapa mekanisme dalam mengatasi inflamasi, salah satunya yaitu dengan memicu terjadinya polarisasi makrofag tipe M-1 (pro-inflamasi) menjadi makrofag tipe M-2 (anti-inflamasi). Apabila terjadi hal tersebut, maka dapat terjadi proses regenerasi jaringan akibat timbulnya penekanan pada inflamasi. Awal mulanya, sitokin pro-inflamasi yang banyak dihasilkan oleh makrofag tipe M-1 akan merekrut sel radang sistemik dan memicu sel radang aktif yang akan membentuk inflamasi akut. Kemudian saat MSCs dimasukkan ke dalam tubuh, sitokin pro-inflamasi tersebut direspon oleh MSCs melalui

pengikatan molekul tersebut dengan reseptornya. Paparan dari sitokin pro-inflamasi akan menyebabkan polarisasi MSCs menjadi MSCs tipe-1. Kemudian jalur utama inflamasi *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) akan teraktivasi untuk mensekresi cyclooxygenase-2 (COX-2) dan PGE2 yang diinduksi COX-2 akan mengaktivasi jalur TRIP-TRAM. Jalur TRIP-TRAM akan berakhir dengan tersekresinya IL-10, TGF- β , dan Interleukin-1 *receptor antagonist* (IL-1ra) sehingga polarisasi MSCs pada kali ini disebut sebagai MSCs tipe-2 (Putra, 2019). Keberadaan IL-10 yang meningkat akan mengubah makrofag tipe M-1 menjadi makrofag tipe M-2. Makrofag tipe M-2 akan menyebabkan peningkatan neo-angiogenesis, proliferasi sel, dan aktivasi serta diferensiasi sel progenitor dan sel induk. Selain itu, TGF- β 1 dan Interleukin-13 (IL-13) yang diproduksi oleh makrofag tipe M-2 akan memicu perubahan fibroblast menjadi miofibroblas melalui peningkatan matriks ekstraseluler sehingga dapat terjadi penutupan luka (Harrell *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya telah melakukan uji coba terapi *stem cells* pada pasien DM tipe 2 dengan *Bone Marrowderived Mononuclear Cells* (BM-MNCs). Hasil yang didapat berupa perbaikan variasi metabolik dan pengurangan kebutuhan insulin pada pasien DM tipe 2. Kemudian juga terdapat penelitian yang membandingkan keamanan dan efikasi *Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells* (BM-MSCs) dengan BM-MNCs pada pasien DM tipe 2. Hasilnya berupa pengurangan kebutuhan insulin hampir sekitar 67% pada pasien yang mengalami DM tipe 2 dengan terapi MSCs

karena terjadi perbaikan sensitivitas insulin disertai ekspresi gen IRS-1 yang meningkat, sedangkan pada terapi *Mononuclear Cells* (MNCs) terjadi peningkatan respon peptide C fase kedua selama klem hiperglikemik (Qi *et al.*, 2019). Penelitian lain juga telah membuktikan bahwa MSCs yang berasal dari bagian janin memiliki potensi diferensiasi yang lebih besar daripada MSCs yang berasal dari organ lainnya. Penelitian oleh Guan *et al.* (2015) telah mengamati bahwa tidak terdapat efek samping yang merugikan dari pemberian *Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs). Guan *et al.* (2015) menyampaikan bahwa pada penelitiannya menggunakan UC-MSCs terdapat penurunan kebutuhan insulin pada pasien dengan ketoasidosis diabetic dan pada kelompok dengan ketergantungan insulin tetap membutuhkan injeksi insulin namun kebutuhan insulin berkurang signifikan dalam waktu yang singkat (Guan *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian oleh Yin *et al.* (2018), *Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells* (hUC-MSCs) dapat mengatur polarisasi makrofag melalui sekresi IL-6, homeostasis glukosa dan menghasilkan pemulihan fungsi sel β (Yin *et al.*, 2018).

Selain BM-MSCs dan UC-MSCs, terdapat pula *Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells* (AD-MSCs) yang menjadi terapi pilihan terkait *stem cell*, namun untuk proses pemanenan ada sedikit rasa sakit. Setelah dilakukan injeksi AD-MSCs pada tikus DM tipe 2, TNF- α , IL-6, dan IL-1 β dilaporkan menurun secara signifikan (Hu *et al.*, 2015).

2.7. Hubungan Omentoplasti dan MSCs terhadap Kadar IL-6 dan Indeks Resistensi Insulin

Pasien obesitas dapat mengalami peningkatan *White Adipose Tissue* (WAT) dalam tubuh yang menjadi salah satu faktor penyebab resistensi insulin di mana dapat ditandai dengan IL-6 yang meningkat pada tubuh. Berdasarkan penelitian sebelumnya, meningkatnya IL-6 berkaitan dengan BMI yang lebih tinggi pada pasien diabetes melitus (DM) (Rodrigues *et al.*, 2017). BMI yang meningkat menandakan adanya berat badan yang meningkat sehingga perlu dilakukan usaha penurunan berat badan agar mendapat berat badan yang ideal. Dalam menurunkan berat badan dapat dilakukan dengan metode pembedahan bariatrik, salah satunya yaitu *sleeve gastrectomy*. Namun keterbatasannya dalam menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi menyebabkan perlunya metode post operasi agar didapatkan penurunan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6.

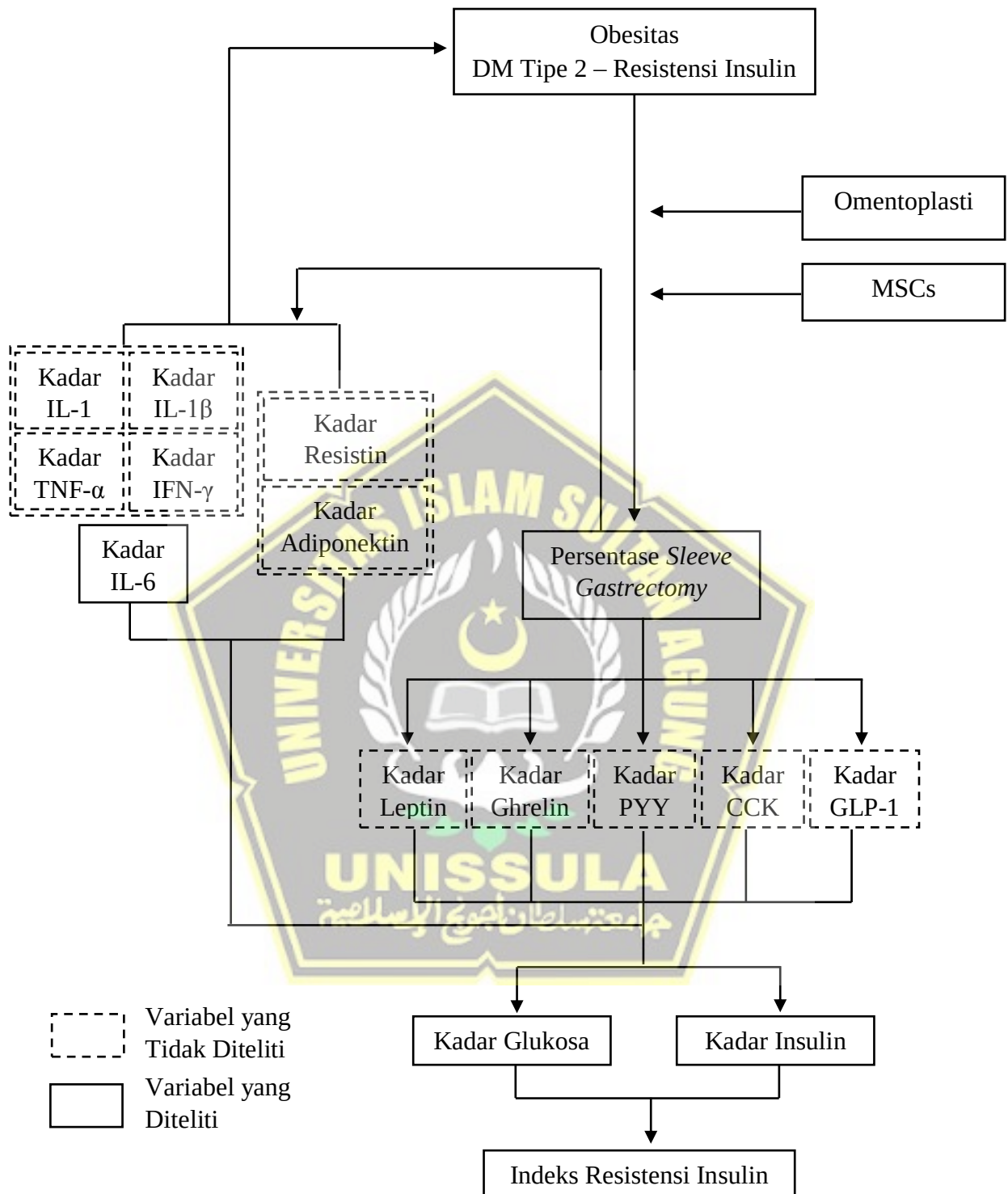
Berdasarkan penelitian terdahulu, untuk memperbaiki luka dari dada hingga perineum pada dinding perut dan menutupi cacat, telah digunakannya omentum. Omentoplasti dapat dijadikan terapi post operasi *sleeve gastrectomy*. Omentoplasti merupakan penempelan jaringan adiposa khusus ke pankreas pada rongga peritoneum yang memiliki efek peningkatan antiinflamasi sehingga dapat menyembuhkan suatu jaringan seperti sifat yang dimiliki MSCs. Dalam sebuah penelitian eksperimental, terdapat bukti bahwa sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 diturunkan oleh adanya sel stroma omentum (Shah *et al.*, 2012). Selain itu, berbagai

penelitian juga telah menyebutkan bahwa MSCs terbukti memodulasi dengan baik respon imun adaptif dan bawaan. Berbagai sumber pun menyatakan bahwa MSCs memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi sel penghasil insulin/*insulin producing cells* (IPCs) yang mana pada penelitian sebelumnya terbukti mampu menyembuhkan diabetes sehingga terjadi penurunan resistensi insulin (Qi *et al.*, 2019).

Dengan demikian, setelah dilakukannya intervensi omentoplasti dan terapi MSCs diharapkan dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, resistensi insulin, dan perbaikan pada pasien DM tipe 2 dengan obesitas yang mana kadarnya masih tinggi walaupun sudah dilakukan *sleeve gastrectomy*.

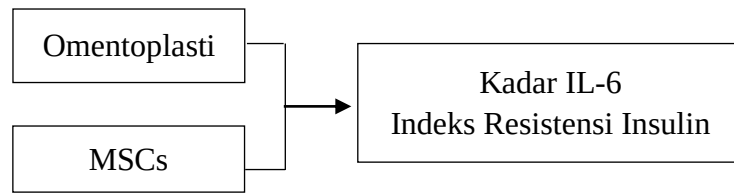


2.8. Kerangka Teori



Gambar 2. 3. Kerangka Teori

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2. 4. Kerangka Konsep

2.10. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan efektivitas omentoplasti dan MSCs terhadap kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

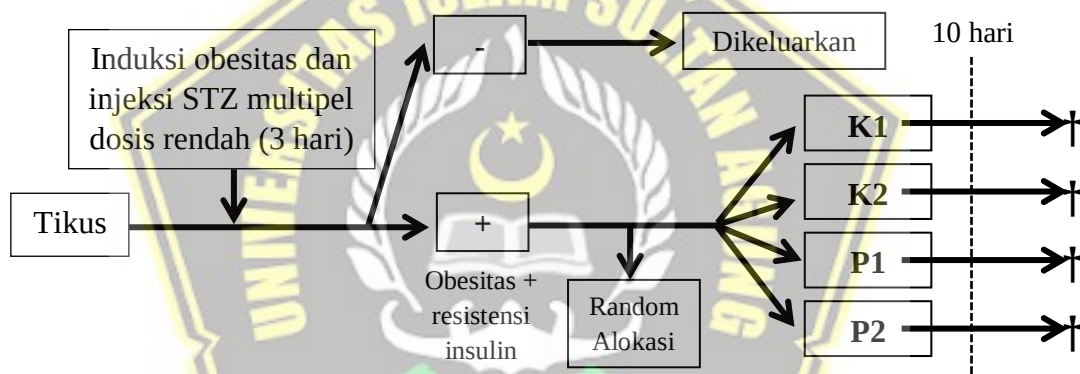


BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan *posttest only control group design* yang menggunakan binatang percobaan sebagai objek penelitian. Kelompok penelitian dibagi menjadi 4, yaitu 2 kelompok kontrol 1 (K1), kelompok kontrol 2 (K2), kelompok perlakuan 1 (P1), dan kelompok perlakuan 2 (P2). Berikut adalah skema rancangan penelitiannya.



Keterangan:

(-) : Kriteria Eksklusi

(+) : Kriteria Inklusi

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

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

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

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

† : Terminasi

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Omentoplasti dan MSCs

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar IL-6 dan Indeks Resistensi Insulin

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Omentoplasti

Suatu tindakan pembedahan berupa penempelan seluruh omentum mayor pada pankreas tikus yang dilakukan pada penelitian hari ke-30.

Skala data: Nominal.

3.2.2.2. MSCs

Stem cells yang berasal dari *umbilical cord* yang diperoleh dari *Stem Cell and Cancer Research (SCCR)*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang sudah memenuhi syarat. Diinjeksikan

secara intraperitoneal pada tikus dengan dosis 1×10^6 sel pada penelitian hari ke-30.

Skala data: Rasio

3.2.2.3. Kadar IL-6

Kadar interleukin 6 (IL-6) yang diambil dari RNA later jaringan pankreas dan ditimbang 50 – 100 mg lalu

dipotong sampai kecil dan halus, diukur dengan *quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) dalam satuan *fold change* pada penelitian hari ke-40.

Skala data: Rasio

3.2.2.4. Indeks Resistensi insulin

Indeks yang diperoleh dari perhitungan HOMA-IR yang didapatkan dari kadar gula darah puasa dikalikan insulin puasa dibagi 405 pada penelitian hari ke-40.

Skala data: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini yaitu hewan coba berupa tikus putih galur wistar jantan yang diperoleh dari di LPPT (Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan yaitu hewan coba tikus putih galur wistar (*Rattus novogicus*) jantan yang mengalami obesitas dengan usia 2 minggu, dikarenakan lama perlakuan selama 6 minggu sehingga usia tikus saat diambil data *posttest* adalah 8 minggu yang mana jika dikonversikan, 10 – 12 hari usia tikus sama dengan 1

tahun usia manusia. Tikus yang digunakan memenuhi kriteria sebagai berikut.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Tikus putih galur wistar jantan berusia 2 minggu dengan berat badan 150 – 200 gram.
2. Tikus yang makan dan minum dengan normal.
3. Belum pernah digunakan pada penelitian sebelumnya.
4. Tikus obesitas dengan indeks Lee > 300.
5. Tikus dengan diabetes melitus tipe 2 setelah diinjeksi Streptozocin.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Tikus yang sakit selama penelitian.

3.3.2.3. Kriteria Drop Out

Tikus yang mati selama penelitian.

3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan 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

Setelah dilakukan perhitungan, pada penelitian ini dibutuhkan 6 sampel per kelompok sehingga minimal jumlah sampel yaitu sebanyak 24 ekor tikus.

3.3.4. Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel yaitu dengan metode *simple random sampling*. Sebelum dilakukan pembagian kelompok dan percobaan, tikus dilakukan adaptasi selama 1 minggu dan diberi pakan diet standar untuk tikus dewasa. Kandungan zat gizi makro pada pakan diet standar disesuaikan dengan pakan Teklad Global 14% Protein Rodent Maintenance Diet 2014S dari HarlanTM Laboratories (2014) dan diberi minum secara *ad libitum*. Setelah tikus selesai dikondisikan menjadi obesitas dan DM tipe 2, 24 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, yaitu sebanyak 6 ekor tikus pada kelompok kontrol 1 (K1), sebanyak 6 tikus pada kelompok kontrol 2 (K2), sebanyak 6 tikus pada kelompok perlakuan 1 (P1) dan sebanyak 6 tikus pada kelompok perlakuan 2 (P2).

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen penelitian

1. Kandang tikus
2. Spuit 1 cc dan jarum 27 G
3. Kasa steril
4. Sarung tangan steril

5. Doek steril
6. Klem
7. Lampu operasi
8. Timbangan berat badan
9. Linen steril
10. Nampan kecil
11. Set bedah *sleeve gastrectomy* dan omentoplasti
12. Set alat pemeriksaan IL-6, glukosa darah, dan insulin.
13. Benang jahit *polyglycolic acid* 4.0 dan *polypropylene* 3.0

3.4.2. Bahan penelitian

1. Tikus putih galur wistar berusia 2 minggu dengan berat 150 – 200 gram sebanyak 24 ekor.
2. Makanan tikus.
3. Alkohol 70%.
4. Ketamin.
5. NaCl 0.9%.
6. Injeksi streptozocin.
7. *Mesenchymal Stem Cells* yang berasal dari *umbilical cord* yang diperoleh dari *Laboratorium Stem Cell and Cancer Research (SCCR)*, Gedung IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
8. *Povidone iodine*.
9. Infus NaCl 0,9%.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Penggemukan Tikus

1. Tikus diberi diet tinggi lemak serta tinggi kalori selama 4 minggu yang terdiri dari kolestrol 2%, *comfeed pars* 60%, terigu 27,8%, lemak babi 10%, asam kolat 0,2%, dan fruktosa 2 ml/ekor/hari (Marques *et al.*, 2015). Diet diberikan dalam bentuk bubuk.
2. Pada hari ke-29, tikus dilakukan pengukuran data untuk validasi kondisi obesitas dengan memasukkannya pada rumus indeks Lee (Lee *et al.*, 2011).

$$\text{Indeks Lee} = \left[(\text{Berat badan (gram)})^{1/3} \div \text{Panjang nasoanal (cm)} \right] \times 10^3$$

3.5.2. Induksi Diabetes Melitus Tipe 2

1. Sebanyak 24 ekor tikus diinjeksi streptozocin intravena (pada pembuluh darah ekor/vena lateralis) selama 3 hari berturut-turut dengan spuit 1 cc dan dosis 45 mg/kgBB. Tikus diberi minum larutan sukrosa 30% secara *ad libitum*.
2. Setelah disuntikkan streptozocin selama 3 hari, tikus dipuasakan selama 4 – 6 jam dan ukurlah kadar glukosa darah puasa tikus (diambil dari vena lateralis/pembuluh darah ekor) dan insulin puasa. Tikus dinyatakan mengalami diabetes apabila glukosa darah puasa >126 mg/dL (Firdaus *et al.*, 2016).
3. Hitung data dengan memasukkannya pada rumus HOMA-IR.

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

3.5.3. Operasi *Sleeve Gastrectomy*

1. Selama 10 jam sebelum dilakukan operasi, tikus dipuasakan.
2. Injeksikan ketamin dengan dosis 0,5 mg/kgBB secara intramuscular pada paha tikus.
3. Bersihkan bulu pada bagian perut menggunakan pencukur rambut sampai tampak kulit tikus.
4. Lakukan tindakan asepsis dan antisepsis pada daerah operasi.
5. Lakukan insisi transversal subcosta sinistra mulai dari processus xiphoideus sampai ke lateral abdomen.
6. Perdalam lapis demi lapis, cutis, subcutis, musculus hingga peritoneum dan cavum intraperitoneal.
7. Lakukan identifikasi gaster, kemudian lakukan parsial gastrektomi sepanjang *curvatura mayor* yang dilakukan dengan mengurangi volume gaster menjadi sekitar 80% dari volume normal dengan klem terlebih dahulu untuk meminimalisir perdarahan.
8. Selanjutnya gaster dijahit dengan memakai *polyglycolic acid* 4.0.
9. Cavum abdomen Bersihkan cavum abdomen dengan menggunakan NaCl 0,9%.
10. Jahit luka operasi dengan menggunakan *polypropilene* 3.0.

3.5.4. Operasi Omentoplasti pada Pankreas

1. Selama 10 jam sebelum dilakukan operasi, tikus dipuasakan.

2. Injeksikan ketamin dengan dosis 0,5 mg/kgBB secara *intramuscular* pada paha tikus.
3. Bersihkan bulu pada bagian perut menggunakan pencukur rambut sampai tampak kulit tikus.
4. Lakukan tindakan asepsis dan antisepsis pada daerah operasi.
5. Lakukan insisi transversal subcosta sinistra mulai dari processus xyploideus sampai ke lateral abdomen.
6. Perdalam lapis demi lapis, cutis, subcutis, musculus hingga peritoneum dan cavum intraperitoneal.
7. Identifikasi omentum, lalu lakukan penjahitan seluruh omentum mayor ke pankreas dengan menggunakan *polyglycolic acid* 4.0.
8. Bersihkan cavum abdomen dengan menggunakan NaCl 0,9%.
9. Jahit luka operasi dengan menggunakan *polypropylene* 3.0.

3.5.5. Operasi Sleeve Gastrectomy dan Injeksi MSCs

1. Selama 10 jam sebelum dilakukan operasi, tikus dipuasakan.
2. Injeksikan ketamin dengan dosis 0,5 mg/kgBB secara *intramuscular* pada paha tikus.
3. Bersihkan bulu pada bagian perut menggunakan pencukur rambut sampai tampak kulit tikus.
4. Lakukan tindakan asepsis dan antisepsis pada daerah operasi.
5. Lakukan insisi transversal subcosta sinistra mulai dari processus xyploideus sampai ke lateral abdomen.

6. Perdalam lapis demi lapis, cutis, subcutis, musculus hingga peritoneum dan cavum intraperitoneal.
7. Identifikasi gaster, lalu lakukan parsial gastrectomi sepanjang *curvatura mayor* yang dilakukan dengan mengurangi volume gaster menjadi sekitar 80% dari volume normal dengan klem terlebih dahulu untuk meminimalisir perdarahan.
8. Jahit gaster dengan menggunakan *polyglycolic acid* 4.0.
9. Bersihkan cavum abdomen dengan menggunakan NaCl 0,9%.
10. Jahit luka operasi dengan menggunakan *polypropylene* 3.0.
11. Injeksikan *Mesenchymal Stem Cells* dengan dosis 1×10^6 sel secara intraperitoneal.

3.5.6. Prosedur Perawatan Pasca Operasi

1. Setelah dilakukan operasi, letakkan tikus pada kandang yang hangat dan tutupi dengan selimut untuk mencegah hipotermia.
2. Ganti balut luka operasi setelah 3 hari dan bersihkan menggunakan NaCl dan berikan salep *gentamycin*.
3. Perawatan dilakukan selama 10 hari.

3.5.7. Cara Pengumpulan Data

3.5.7.1 Pengukuran Kadar IL-6 Pasca Perlakuan dengan qRT-PCR

1. Lakukan ekstraksi RNA yang dimulai dengan tahap pengambilan sampel pankreas dari RNA later dan

timbang 50 – 100 mg, lalu potong hingga kecil dan halus serta masukkan ke tabung yang berisi 1 ml Tri Reagen (Sigma-Aldrich, MO, USA)

2. Tumbuk potongan organ dengan *micropastle* dan tambah 0,5 ml Tri Reagen (Sigma-Aldrich, MO, USA), selanjutnya inkubasi pada suhu ruangan selama 5 menit.
3. Tambahkan 0,2 ml *chloroform* dan divortex hingga larutan menjadi putih susu, pada suhu ruangan selama 2 – 3 menit dilakukan inkubasi. Lalu sentrifugasi tabung tersebut selama 15 menit pada 15.000 rpm pada suhu 4°C hingga larutan pada tabung memiliki 3 lapisan (fase liquid, fase semisolid, dan debris sel).
4. Ambil larutan pada lapisan paling atas sebanyak 0,6 ml dan pindah ke tabung sentrifugasi yang baru serta ditambah isopropanolol dengan volume yang sama dari lapisan paling atas yang diambil.
5. Goyangkan tabung eppendorf sampai muncul benang-benang putih, lalu sentrifugasi selama 10 menit pada 15.000 rpm pada suhu 4°C.
6. Buang supernatan hingga terlihat pelet berwarna putih pada dasar tabung.
7. Tunggu hingga kering. Setelah kering, tambah 100 ml etanol 70% dalam larutan *Diethyl pyrocarbonat*

(DEPC). Kemudian bolak-balikkan berulang kali dan sentrifugasi kembali pada 15.000rpm selama 5 menit pada suhu 4°C.

8. Buanglah supernatan dan ditambahkan DEPC sebanyak 30-50 µL. Inkubasi campuran selama 10 menit pada suhu 55°C, lalu didapatkan total RNA solution dan disimpan pada suhu -80°C.

9. Kuantifikasi RNA dengan fluorometer Quantus (Promega, Madison, WI, USA) dengan membuat TE buffer 1x dengan menambahkan 1ml 20X TE buffer dengan 19 ml *Nuclease Free Water*, Mix dengan vorteks/*spindown*. Lalu simpan pada suhu ruang.

10. Siapkan larutan kerja dengan *High standard calibration* (10 – 500 ng/ul) dan *Low standard calibration* (0,1 – 10 ng/ul). Pada standar tinggi ditambahkan 10µL Quantifluor RNA dye dengan 3990 µL 1X TE buffer, mix dengan vorteks/*spindown*, sedangkan standar rendah ditambahkan 2µL Quantifluor RNA dye dengan 3998 µL 1X TE buffer, mix dengan vorteks/*spindown*, dan simpan di es/suhu -20°C untuk penyimpanan jangka panjang. Selain itu, siapkan blank dengan menambahkan 200 µL larutan kerja Quantifluor RNA dye ke dalam 0,5 ml Tube PCR.

11. Siapkan sampel standar RNA tinggi dengan menambahkan 200 μL larutan Quantifluor RNA dan 5 μL RNA standard dalam 0,5 ml Tube PCR, mix dengan vortex. Lalu inkubasi selama 5 menit dalam keadaan gelap, dan ukurlah nilai standar.
12. Untuk *low standard calibration*, buatlah 10 ng standard dengan pengenceran antara 10 μL RNA standard dan 990 μL 1X TE Buffer, mix dengan vortex. Ambillah 10 μL dari larutan RNA di atas dan tambahkan 200 μL Quantifluor RNA dye dalam tabung 0,5 ml, mix dengan vortex. Lalu inkubasi selama 5 menit dalam keadaan gelap dan ukurlah nilai standar.
13. Sampel RNA diukur dengan menambahkan 1-20 μL sampel RNA dalam 200 μL Quantifluor RNA dye dalam 0,5 ml PCR tube mix dengan vortex. Lalu inkubasi selama 5 menit dalam keadaan gelap, ukurlah konsentrasi sampel. Hasil kuantifikasi dihitung untuk dijadikan 3000 ng.
14. Sintesis cDNA dengan menambahkan reagen RNA template/sampel, *Random nonamers* -or- *3' Antisense specific primer provided by user*, Oligo (dT) 23 primer, *Deoxynucleotide mix* (dTNP), dan *water* PCR

reagent/sterile ddH₂O/nuclease free water ke dalam tabung mikrosentrifuge 200/500 µL.

15. Lakukan resuspensi perlahan dan sentrifugasi singkat menggunakan spinner, lalu masukkan tabung ke *thermal cycler* (PCR) dan inkubasi selama 10 menit dengan suhu 70°C. Lalu ambil tabung, letakkan pada *freezing block* dan tambahkan beberapa komponen seperti 10X buffer for eAMV-RT, RNase inhibitor, *enhanced avian RT*, dan *water PCR reagent/sterile ddH₂O/nuclease free water*.

16. Selanjutnya masukkan tabung ke *thermal cycler* (PCR) dan inkubasi selama 30 menit pada suhu 45-50°C.

17. Keluarkan tabung dan sampel siap dianalisis atau simpan pada suhu -20°C.

18. Evaluasi kadar IL-6 dengan *quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) dengan Kappa SYBR Fast Master Mix 2x (KAPA Biosystem, KK4600, Massachusetts USA).

19. Buatlah campuran dari 2 µL cDNA sampel, 10 µL SYBR *Fast master mix universal*, 0,6 µL *primer forward* dan 0,6 µL *reverse*, dan 6,8 µL PCR *water* atau buatlah sampai volume totalnya sebanyak 20 µL.

20. Campuran tersebut dimasukkan ke dalam mesin qPCR

Illumina's Eco Real-Time PCR System dengan program amplifikasi 40 siklus, yaitu:

- i. Denaturasi awal selama 5 menit pada suhu 95°C.
- ii. Denaturasi selama 1 menit pada suhu 95°C.
- iii. *Annealing* selama 1 menit disesuaikan dengan gen target.
- iv. Elongasi selama 1 menit pada suhu 72°C.

21. Ukurlah sinyal fluorescence selama amplifikasi, hasil yang diperoleh berupa nilai *cycle of threshold* (CT) di setiap sampel yang diperiksa

22. Hasil dari pemeriksaan qRT-PCR berupa *cycle of threshold* (CT) yang merupakan jumlah siklus saat *fluorescence* sampel melampaui background dari *fluorescence* (telah terjadi amplifikasi melampaui ambang batas).

23. Hitung ekspresi relatif mRNA menggunakan rumus berikut.

$$2^{-\Delta\Delta CT}, \Delta\Delta CT = (CT \text{ gen sampel yang diperiksa} - CT \text{ housekeeping gen sampel}) - (CT \text{ gen yang diperiksa kalibrator} - CT \text{ housekeeping gen kalibrator}).$$

24. Hasil yang didapatkan pada pemeriksaan ini yaitu dalam satuan *fold change*.

3.5.7.2 Pengukuran Kadar Glukosa dan Indeks Resistensi Insulin Pasca Perlakuan (HOMA-IR)

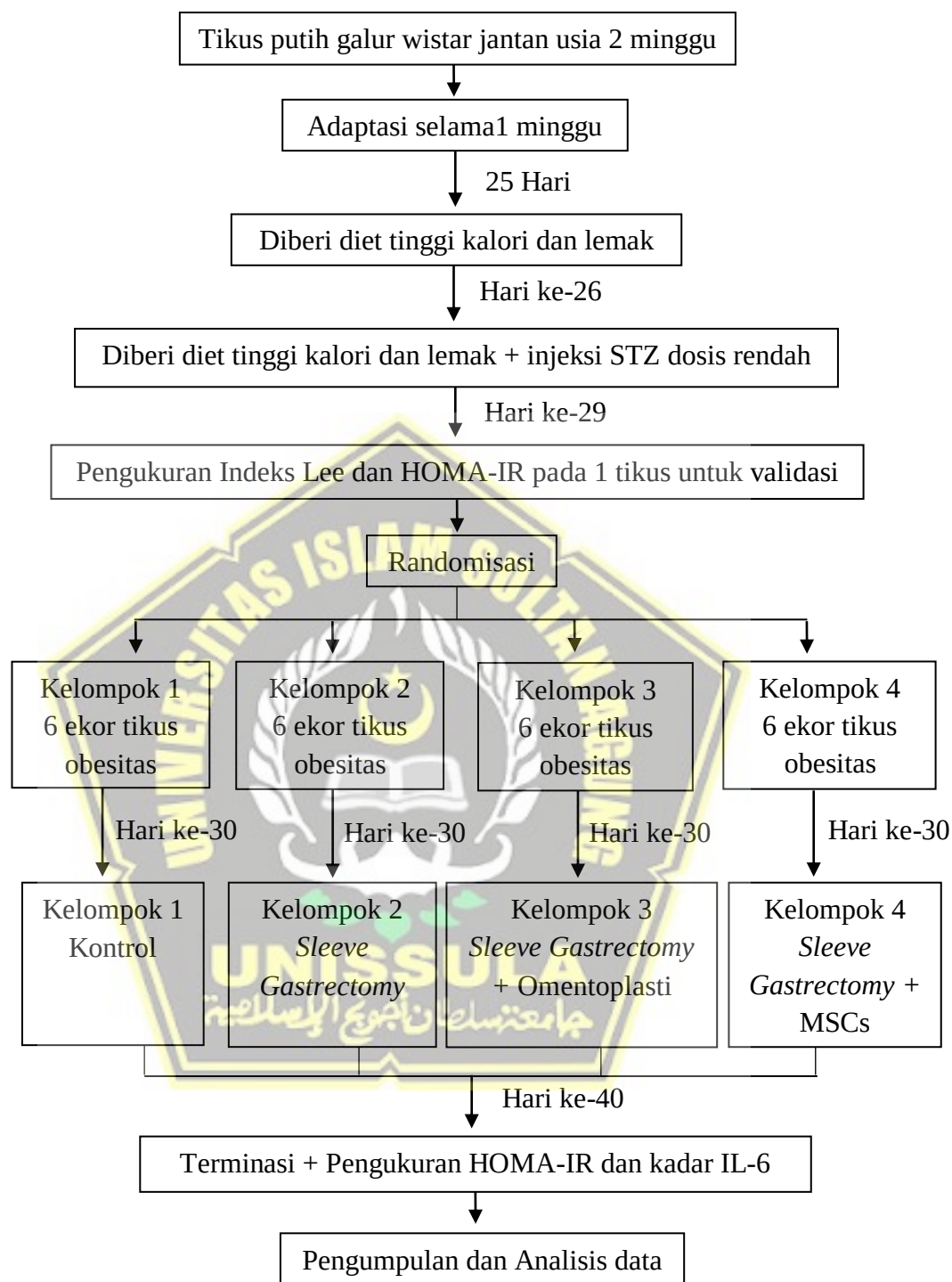
1. Ukurlah kadar glukosa darah puasa dan insulin puasa dengan *kit* glukosa dan insulin yang diambil dari pembuluh darah retroorbital paada tikus.
2. Prosedur kerja *kit* glukosa dan insulin dilakukan mengikuti standar yang sudah disiapkan pada instruksi yang tersedia di dalam *kit*.
3. Hitung data dengan memasukkannya pada rumus

HOMA-IR.

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



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3. 1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

3.7.1. Tempat penelitian

Perlakuan, perawatan, dan tindakan pembedahan terhadap hewan coba serta pengukuran kadar glukosa dan indeks resistensi insulin pasca perlakuan (HOMA-IR) dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Pemeriksaan kadar IL-6 dilakukan di Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR), Gedung IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu penelitian

Penelitian dengan pemeliharaan hewan percobaan dilaksanakan pada bulan September – Oktober 2021.

3.8. Analisis Hasil

Data yang sudah dikumpulkan kemudian dilakukan pengolahan dan dianalisis pada komputer menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 22 untuk *Windows*. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis.

Pada penelitian ini, pertama dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada data yang telah diperoleh karena data subjek ≤ 50 , sedangkan untuk uji homogenitas dapat dilihat pada tabel *Test of Homogeneity of Variance* setelah memilih *power estimation* pada *spread vs level with Levene Test*. Pada variabel kadar IL-6, data diuji dengan uji parametrik *One Way ANOVA*

antar masing-masing kelompok dan dilanjutkan dengan uji post hoc *Tamhane's T2*. Sedangkan pada variabel indeks resistensi insulin, data diuji dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* yang sebelumnya dilakukan transformasi data dengan fungsi matematika seperti uji Lg_{10} . Batas derajat kemaknaan yaitu bila variabel yang dianalisis memiliki nilai $p \leq 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian “Perbedaan Efektivitas Omentoplasti dan MSCs Terhadap Kadar IL-6 dan Indeks Resistensi Insulin” telah dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU Universitas Gajah Mada Yogyakarta dan Laboratorium *Stem Cell and Cancer Research* (SCCR), Gedung IBL Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini dilakukan pada bulan September hingga Oktober 2021 dengan total 47 hari. Pada penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus yang dikondisikan menjadi obesitas dengan DM tipe 2. Tikus diberi diet tinggi kalori dan injeksi streptozocin (STZ). Pada hari ke-29, satu tikus diukur berat badan dan panjang nasoanalnya untuk validasi kondisi obesitas dengan menggunakan indeks Lee serta diambil sampel darah dari vena lateralis untuk diperiksa kadar insulin puasa dan kadar glukosa puasanya untuk validasi kondisi resistensi insulin (DM tipe 2) yang dihitung menggunakan indeks *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). Hasilnya dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4. 1. Hasil Konfirmasi Kondisi Obesitas dan Resistensi Insulin

Kondisi	Parameter	Hasil
Obesitas	BB (gram)	260
	Panjang Nasoanal (cm)	19,75
	Indeks Lee	323,16
Resistensi Insulin	Kadar Insulin Puasa (μ U/L)	132,79
	Kadar GDP (mg/dL)	259
	Indeks Resistensi Insulin (HOMA-IR)	84,92

Berdasarkan tabel 4.1, didapatkan indeks Lee pada tikus sebesar 323,16 yang menunjukkan bahwa tikus terkonfirmasi mengalami obesitas karena indeks Lee > 300 . Pada tabel 4.1 juga didapatkan nilai *cut off* HOMA-IR sebesar 84,92 yang menunjukkan bahwa tikus terkonfirmasi mengalami DM tipe 2 karena telah melebihi *cut-off* indeks resistensi insulin yang menjadi acuan, yaitu dikatakan mengalami DM tipe 2 apabila nilai *cut-off* ≥ 2 (Lee *et al.*, 2016).

Kemudian pada hari ke-30 masing-masing kelompok diberikan perlakuan dengan kelompok 1 dan 2 sebagai kelompok kontrol serta kelompok 3 dan 4 sebagai kelompok perlakuan. Kelompok 1 (K1) diberi perlakuan laparatomi (Sham), kelompok 2 (K2) diberi perlakuan *sleeve gastrectomy*, kelompok 3 (P1) dilakukan tindakan omentoplasti post tindakan *sleeve gastrectomy*, dan kelompok 4 (P2) dilakukan pemberian MSCs post tindakan *sleeve gastrectomy*. Tikus dilakukan perawatan selama 10hari. Pada hari ke40, tikus diambil sampel darah dari venaretroorbital untuk diperiksa kadar insulin puasa serta kadar gula darah puasa (GDP) nya dan diukur indeks resistensi insulinnya menggunakan indeks HOMA-IR. Tikus diterminasi kemudian jaringan organ pankreas diambil untuk diperiksa kadar IL-6 menggunakan qRT-PCR.

4.1.1. Analisis Deskriptif

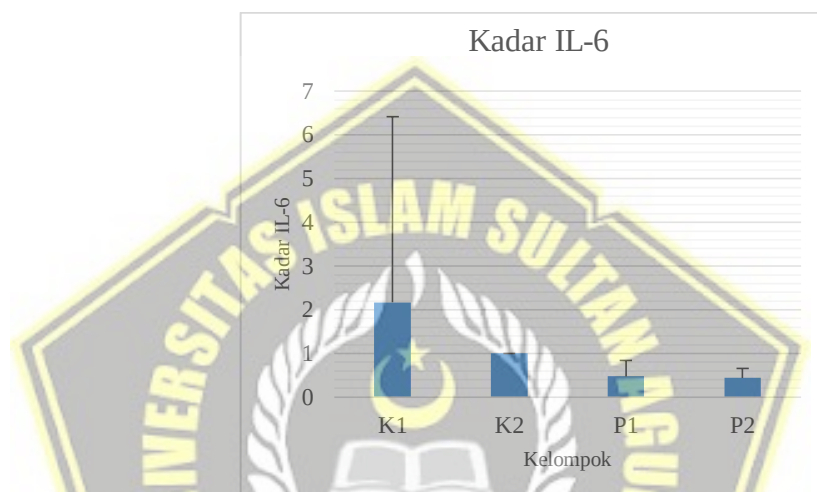
4.1.1.1. Kadar IL-6

Sebelum dilanjutkan uji analisis menggunakan SPSS, data kadar IL-6 yang telah diperoleh akan dilakukan

pengolahan data terlebih dahulu untuk didapatkan hasil rerata. Hasil pengolahan data kemudian dituangkan kedalam bentuk tabel serta grafik sebagai berikut.

Tabel 4. 2. Hasil Rerata Kadar IL-6

Kelompok	Rerata $\pm$ SD	Median
K1	3,85 $\pm$ 4,25	2,17
K2	1 $\pm$ 0	1
P1	0,61 $\pm$ 0,36	0,48
P2	0,40 $\pm$ 0,22	0,44



Gambar 4. 1. Median Kadar IL-6

Berdasarkan tabel 4.2 dan gambar 4.1, dapat diambil kesimpulan bahwa terjadi penurunan kadar IL-6. Kelompok P2 memiliki kadar IL-6 paling rendah di antara semua kelompok dan kelompok K1 memiliki kadar IL-6 paling tinggi di antara semua kelompok.

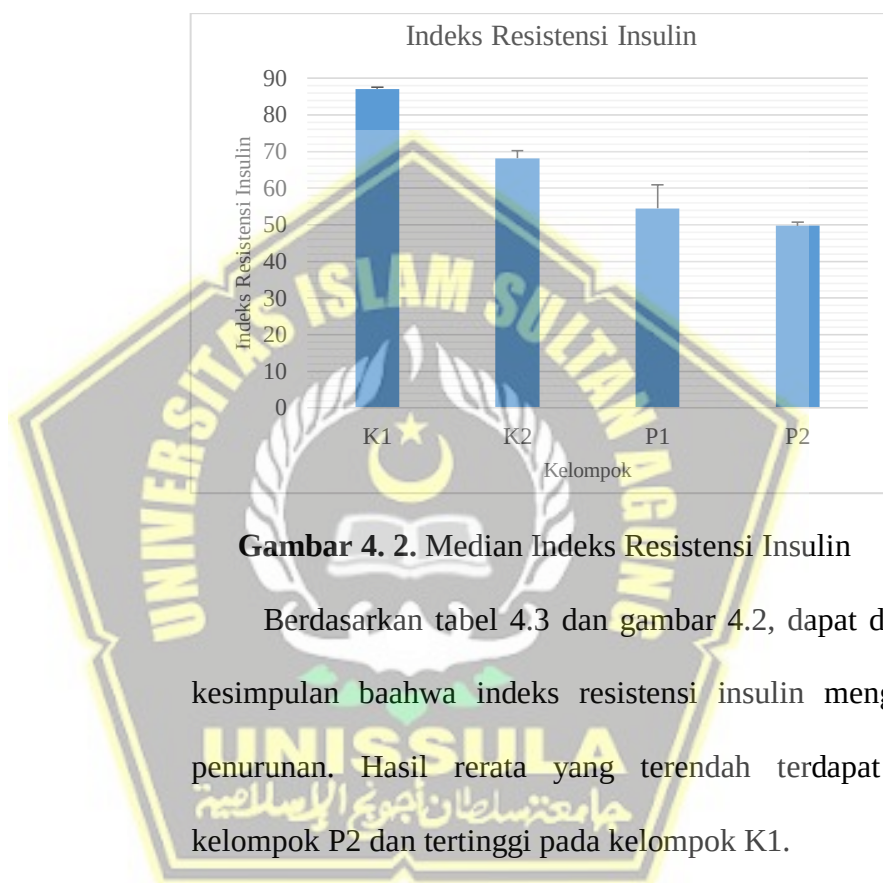
4.1.1.2. Indeks Resistensi Insulin

Sebelum dilanjutkan uji analisis menggunakan SPSS, data indeks resistensi insulin yang telah diperoleh akan dilakukan pengolahan data terlebih dahulu untuk didapatkan

hasil rerata. Hasil pengolahan data kemudian dituangkan dalam bentuk tabel serta grafik sebagai berikut.

Tabel 4. 3. Hasil Rerata Indeks Resistensi Insulin

Kelompok	Rerata $\pm$ SD	Median
K1	87,02 $\pm$ 0,44	87,07
K2	69,01 $\pm$ 2,05	68,13
P1	56,73 $\pm$ 6,42	54,47
P2	49,82 $\pm$ 1,07	49,72



Gambar 4. 2. Median Indeks Resistensi Insulin

Berdasarkan tabel 4.3 dan gambar 4.2, dapat diambil kesimpulan bahwa indeks resistensi insulin mengalami penurunan. Hasil rerata yang terendah terdapat pada kelompok P2 dan tertinggi pada kelompok K1.

4.1.1.3. Distribusi Data

1. Kadar IL-6

Data kadar IL-6 yang telah diperoleh selanjutnya dilakukan analisis dengan uji normalitas dengan uji *Shapiro-Wilk*. Berikut adalah hasil uji normalitas kadar IL-6 yang tersaji di tabel 4.4.

Tabel 4. 4. Hasil Uji Normalitas Kadar IL-6

Kelompok	<i>p</i>
K1	0,053*
K2	0,961*
P1	0,199*
P2	0,571*

Berdasarkan tabel di atas, hasil uji normalitas data kadar IL-6 menunjukkan data tersebut terdistribusi normal dengan signifikansi $p > 0,05$ pada seluruh kelompok. Selanjutnya data dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene Test*. Hasil uji homogenitas kadar IL-6 dapat dilihat di tabel 4.5.

Tabel 4. 5. Hasil Uji Homogenitas Kadar IL-6

Kelompok	<i>p</i>
K1	0,002
K2	
P1	
P2	

Berdasarkan tabel di atas, didapatkan hasil uji homogenitas kadar IL-6 dengan signifikansi $p = 0,002$ yang artinya hasil uji homogenitas data kadar IL-6 menunjukkan data tersebut tidak homogen karena signifikansi $p < 0,05$, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa data kadar IL-6 terdistribusi normal namun tidak homogen.

2. Indeks Resistensi Insulin

Data indeks resistensi insulin yang telah diperoleh selanjutnya dilakukan analisis dengan uji normalitas

dengan uji *Shapiro-Wilk*. Hasil uji normalitas indeks resistensi insulin dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4. 6. Hasil Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin

Kelompok	<i>p</i>
K1	0,651*
K2	0,164*
P1	0,001
P2	0,896*

Hasil uji normalitas data indeks resistensi insulin pada tabel 4.6 menunjukkan bahwa data tersebut tidak normal karena didapatkan signifikansi $p < 0,05$ pada kelompok P1 sehingga data indeks resistensi insulin perlu dilakukan uji transformasi menggunakan fungsi aritmatika log10. Setelah dilakukan uji transformasi pada data indeks resistensi insulin, data tersebut diuji normalitas kembali yang hasilnya dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4. 7. Hasil Ke-2 Uji Normalitas Indeks Resistensi Insulin Setelah Dilakukan Transformasi Data

Kelompok	<i>p</i>
K1	0,655*
K2	0,175*
P1	0,002
P2	0,885*

Berdasarkan tabel di atas, hasil kedua uji normalitas data indeks resistensi insulin tetap menunjukkan bahwa data tersebut tidak normal karena pada kelompok P1 memiliki signifikansi $p < 0,05$. Setelah

data dilakukan uji normalitas, selanjutnya data dengan uji homogenitas dengan *Levene Test* dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 4. 8. Hasil Uji Homogenitas Indeks Resistensi Insulin

Kelompok	<i>p</i>
K1	0,026
K2	
P1	
P2	

Berdasarkan tabel 4.8, didapatkan hasil uji homogenitas indeks resistensi insulin dengan signifikasi $p = 0,026$ yang menunjukkan bahwa data tersebut tidak homogen karena signifikasi $p < 0,05$, sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa data indeks resistensi insulin tidak terdistribusi normal dan tidak homogen.

4.1.2. Analisis Bivariat

4.1.2.1. Kadar IL-6

Berdasarkan hasil distribusi data kadar IL-6, data menunjukkan terdistribusi normal namun tidak homogen,

maka dalam hal ini data tetap dapat diuji menggunakan uji parametrik *One Way Anova* dengan hasil sebagai berikut.

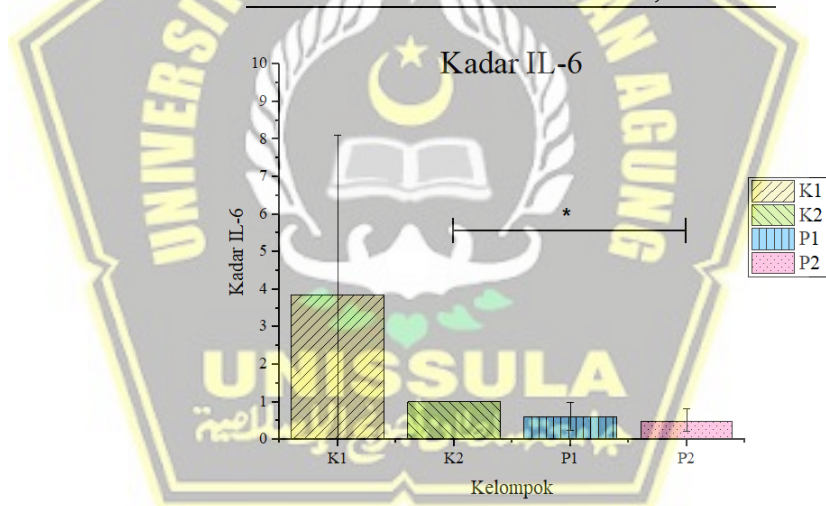
Tabel 4. 9. Hasil Uji Parametrik *One Way Anova* Kadar IL-6

Kelompok	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>
K1	3,85 $\pm$ 4,25	0,038*
K2	1 $\pm$ 0	
P1	0,61 $\pm$ 0,36	
P2	0,40 $\pm$ 0,22	

Berdasarkan tabel 4.9, dari hasil uji parametrik *One Way Anova*, dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok yang mempunyai perbedaan secara signifikan dengan $p < 0,05$. Selanjutnya data kadar IL-6 dilanjutkan uji post hoc *Tamhane's T2* dan didapatkan hasil yang dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4. 10. Hasil Uji Post Hoc *Tamhane's T2* Kadar IL-6

Kelompok Uji		p
K1	K2	0,652
	P1	0,540
	P2	0,481
K2	P1	0,257
	P2	0,006*
P1	P2	0,826



Gambar 4. 3. Kadar IL-6

Berdasarkan tabel 4.10 dan gambar 4.3, dari hasil uji post hoc *Tamhane's T2* dapat diambil kesimpulan bahwa hanyaterdapat perbedaan secara signifikan antara kelompok

K2 dengan kelompok P2 dengan signifikansi $p = 0,006$ yaitu nilai $p < 0,05$.

4.1.2.2. Indeks Resistensi Insulin

Berdasarkan hasil distribusi data indeks resistensi insulin, data tetap menunjukkan tidak normal dan tidak homogen, maka syarat uji parametrik tidak terpenuhi. Kemudian data indeks resistensi insulin dianalisis dengan menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan didapatkan hasil yang dapat dilihat pada tabel berikut.

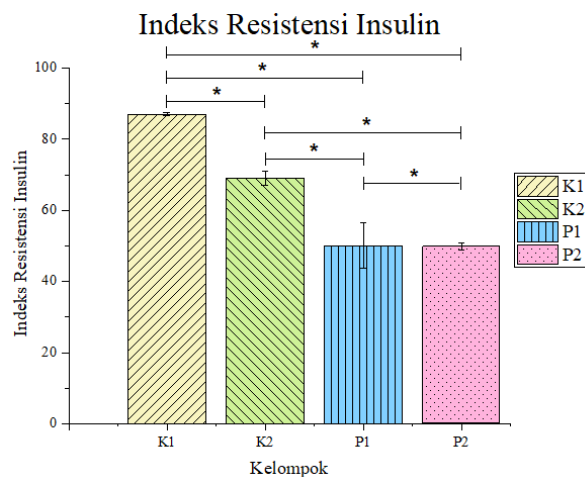
Tabel 4. 11. Hasil Uji Non-Parametrik *Kruskal-Wallis* Indeks Resistensi Insulin

Kelompok	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>
K1	87,02 $\pm$ 0,44	0,000*
K2	69,01 $\pm$ 2,05	
P1	56,73 $\pm$ 6,42	
P2	49,82 $\pm$ 1,07	

Berdasarkan tabel di atas, hasil uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* menunjukkan adanya perbedaan antara dua kelompok dengan signifikansi $p < 0,05$. Selanjutnya data indeks resistensi insulin dilakukan uji beda *Mann-Whitney* dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 4. 12. Hasil Uji Post Hoc *Mann-Whitney* Indeks Resistensi Insulin

Kelompok Uji		<i>p</i>
K1	K2	0,004*
	P1	0,004*
	P2	0,004*
K2	P1	0,025*
	P2	0,004*
P1	P2	0,004*



Gambar 4. 4. Indeks Resistensi Insulin

Berdasarkan hasil pada tabel 4.12 dan gambar 4.4, didapatkan pada seluruh kelompok uji memiliki signifikansi $p < 0,05$ yang artinya ada perbedaan pada seluruh kelompok.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar IL-6 serta indeks resistensi insulin pada tikus model obesitas dengan hewan coba tikus putih galur wistar. Kelompok uji pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok di mana pada hari ke-30, masing-masing kelompok diberikan perlakuan. Kelompok 1 (K1) diberi perlakuan laparatomi (Sham), kelompok 2 (K2) diberi perlakuan *sleeve gastrectomy*, kelompok 3 (P1) dilakukan tindakan omentoplasti post tindakan *sleeve gastrectomy*, dan kelompok 4 (P2) dilakukan pemberian MSCs post tindakan *sleeve gastrectomy*.

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 pada kelompok K2 dibandingkan kelompok K1. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan proses inflamasi yang berlangsung pada obesitas

kelompok yang dilakukan *sleeve gastrectomy*. Proses inflamasi terjadi akibat terpicunya sitokin pro-inflamasi setelah terjadi penurunan suplai darah ke adiposit dan terjadi hipoksia serta infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa pada kondisi obesitas (Ellulu *et al.*, 2015). Proses inflamasi yang terjadi akibat sitokin pro-inflamasi, salah satunya yaitu IL-6, berperan dalam menginduksi resistensi insulin yang terjadi (McArdle *et al.*, 2013). Penelitian Hagman *et al.* (2017) menunjukkan bahwa setelah satu bulan dan 12 bulan dilakukannya operasi bariatrik, terjadi perbaikan fungsi sel β dan penurunan berat badan namun belum didapatkan perubahan yang signifikan mengenai sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 pada jaringan adiposa (Hagman *et al.*, 2017).

Pada kelompok P2, kadar IL-6 lebih terlihat menurun dibandingkan kelompok P1. Hal ini dikarenakan MSCs terlibat dalam seluruh proses penyembuhan luka. Kemampuan MSCs secara parakrin mampu mengontrol inflamasi, melakukan *homing*, berdiferensiasi menjadi sel yang spesifik serta terlibat aktif dalam proses regenerasi jaringan yang rusak sehingga dapat lebih cepat menurunkan proses inflamasi dan juga mempersingkat waktu dalam penyembuhan luka (Putra, 2019). MSCs memiliki kemampuan memengaruhi sel target dengan menekan proses inflamasi yang mana sesuai pada penelitian sebelumnya bahwa setelah dilakukan injeksi MSCs akan terjadi penurunan mediator pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1, TNF- α , dan IL-1 β (Hu *et al.*, 2015; Putra, 2019). Hasil penelitian oleh Yin *et al.* (2018) juga menunjukkan bahwa terjadi penurunan sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6,

dan TNF- α pada serum darah setelah pemberian MSCs (Yin *et al.*, 2018). Dalam menginduksi terjadinya resistensi insulin, IL-6 memiliki mekanisme dengan menghambat substrat Akt (protein kinase B) dan fosforilasi IRS-1 pada jalur kaskade pensinyalan insulin sehingga menyebabkan penurunan resistensi insulin. Kerusakan sinyal insulin oleh IL-6 pada fosforilasi IRS-1 melalui beberapa mekanisme yang melibatkan fosforilasi serin oleh JNK, defosforilasi tirosin oleh PTP1B, dan penurunan fosforilasi tirosin oleh SOCS3 (Nieto-Vazquez *et al.*, 2008). Namun beberapa penelitian menunjukkan korelasi yang lemah pada IL-6 dalam menginduksi terjadinya resistensi insulin sehingga perlu diperiksanya sitokin pro-inflamasi lain seperti TNF- α dan juga IL-1 untuk memastikan kondisi DM tipe 2 (Bashir *et al.*, 2020). Hal tersebut dikarenakan sifat pleiotropik dari IL-6 menyebabkan IL-6 dapat menjadi sitokin antiinflamasi. Hal ini bergantung pada seberapa banyaknya jumlah reseptor yang tersedia pada organ targetnya. Reseptor IL-6 banyak ditemukan di hepar dan pankreas, namun dapat juga ditemukan pada sel endotel dan sel otot rangka. Jumlah reseptor IL-6 yang sedikit menyebabkan IL-6 menjadi sitokin anti-inflamasi (Qu *et al.*, 2014). Pemberian MSCs terbukti memperbaiki resistensi insulin melalui mekanisme pensinyalan insulin dan juga polarisasi makrofag. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Si *et al.* (2012) yang membuktikan bahwa pada tikus yang diinduksi DM tipe 2 mengalami perbaikan fosforilasi IRS-1 dan Akt (Si *et al.*, 2012). Pada penelitian Yin *et.al.* (2018) membuktikan bahwa setelah pemberian MSCs, terjadi peningkatan serum sitokin anti-inflamasi

seperti IL-10 (Yin *et al.*, 2018). Hal tersebut dikarenakan MSCs akan memicu polarisasi makrofag tipe M-1 menjadi makrofag tipe M-2 yang menghasilkan sitokin anti-inflamasi sehingga mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 (Putra, 2019).

Terdapat penurunan kadar IL-6 yang kurang signifikan pada kelompok P1 dibandingkan kelompok P2 karena pada omentoplasti untuk dapat mengatasi proses inflamasi, omentum perlu bergerak dan menempel terlebih dahulu pada daerah yang meradang, kemudian menimbulkan migrasi makrofag dari *milky spots* ke daerah yang mengalami peradangan. *Milky spots* bersama sel stroma omentum menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-6. Dalam hal ini omentum memiliki sifat imunomodulator yang dapat meningkatkan respon anti-inflamasi sehingga menurunkan terjadinya inflamasi. Namun letak *milky spots* tidak tersebar merata pada seluruh bagian omentum karena terdapat beberapa bagian omentum yang tidak memiliki *milky spots* (Meza-Perez dan Randall, 2017; Di Nicola, 2019). Walaupun begitu, omentoplasti post tindakan *sleeve gastrectomy* terbukti dapat menyembuhkan dan meregenerasi jaringan yang rusak meski tidak terlalu signifikan dibandingkan dengan pemberian MSCs.

Penurunan indeks resistensi insulin pada tikus kelompok P2 yang diberi MSCs terjadi akibat adanya kemampuan MSCs dalam menghambat jalur apoptosis yang dipicu oleh stress retikulum endoplasma pada pulau sel β pankreas (He *et al.*, 2018). Terdapat beberapa cara dalam meregenerasi sel β pankreas, diantaranya dengan menghambat apoptosis sel β pankreas serta

merangsang proliferasi sel dan juga mengaktifkan kembali progenitor endokrin pankreas (Wang *et al.*, 2021). Penelitian oleh Yin *et al.* (2018) mengungkapkan bahwa terdapat apoptosis sel β pankreas pada pasien DM tipe 2. Yin *et al.* (2018) menyatakan bahwa apoptosis sel β pankreas tersebut mengalami penurunan setelah injeksi hUC-MSCs. Walaupun tingkat pemulihan sel β pankreas telah tercapai, namun proliferasi sel β pankreas tidak terlalu kuat (Yin *et al.*, 2018). He *et al.* (2018) juga mengungkapkan bahwa setelah beberapa hari pemberian BM-MSCs, sel-sel yang mati pada pulau pankreas mengalami peningkatan kelangsungan hidup dan BM-MSCs terbukti melindungi pulau-pulau kecil pankreas dari nekrosis yang diinduksi oleh stress reticulum endoplasma dan apoptosis sel β pankreas (He *et al.*, 2018). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Yiling Si *et al.* (2012) yang mengungkapkan bahwa terjadi perbaikan fungsi sel β pankreas dan berkurangnya resistensi insulin pada fase awal setelah pemberian infus MSCs (Si *et al.*, 2012).

Penurunan indeks resistensi insulin juga terlihat pada tikus kelompok P1, yang mana pada omentum terdapat sel yang bersifat seperti MSCs yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa sel, salah satunya yaitu sel pulau pankreas (Di Nicola, 2019). Adanya diferensiasi sel beserta mekanisme imunomodulator oleh omentum menyebabkan perbaikan pada sel pulau pankreas sehingga resistensi insulin dapat menurun.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah tidak dilakukannya pemeriksaan kadar sitokin pro-inflamasi lainnya seperti TNF- α dan IL-1

yang diduga berperan dalam proses inflamasi untuk mengetahui perbaikan sel β pankreas, tidak diperiksa jumlah sel β pankreas untuk mengetahui regenerasi sel β pankreas pada DM tipe 2 yang menyebabkan penurunan resistensi insulin, serta tidak dilakukannya validasi pada seluruh tikus sehingga didapatkan hasil uji statistik tidak normal dan tidak homogen pada indeks resistensi insulin. Selain itu tidak dilakukannya penelitian dalam jangka waktu yang lama, periodik, dan berkala sehingga tidak dapat mengetahui penurunan pada kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin secara progresif.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Omentoplasti dan injeksi MSCs signifikan menurunkan kadar IL-6 pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy* dibandingkan kelompok kontrol.
- 5.1.2. Omentoplasti dan injeksi MSCs signifikan menurunkan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy* dibandingkan kelompok kontrol.
- 5.1.3. Injeksi MSCs lebih banyak menurunkan kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy* dibandingkan kelompok kontrol.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk memeriksa kadar TNF- α dan IL-1 sebagai penyempurna hasil penelitian ini.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dalam memeriksa jumlah sel β pankreas untuk mengetahui regenerasi sel β pankreas.
- 5.2.3. Perlu dilakukan validasi pada seluruh tikus dengan harapan dapat menghasilkan uji statistik yang normal dan homogen pada indeks resistensi insulin.
- 5.2.4. Perlu dilakukan penelitian mengenai omentoplasti dan MSCs dengan jangka waktu yang lebih panjang, periodik, dan berkala untuk

mengetahui penurunan pada kadar IL-6 dan indeks resistensi insulin secara progresif.



DAFTAR PUSTAKA

- Badan Litbang Kemenkes RI, 2013, Riset Kesehatan Dasar, Tersedia pada: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2013/Laporan_riskedas_2013_final.pdf, Dikutip tanggal 10 November 2020.
- Badan Litbang Kemenkes RI, 2019, Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Tersedia pada: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf, Dikutip tanggal 10 November 2020.
- Bashir, H., Bhat, S. A., Majid, S., Hamid, R., Koul, R. K., Rehman, M. U., Din, I., Bhat, J. A., Qadir, J., Masood, A., 2020, Role of inflammatory mediators (TNF- α , IL-6, CRP), biochemical and hematological parameters in type 2 diabetes mellitus patients of Kashmir, India, *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 34(1), hal. 1–6, Tersedia pada: <http://doi.org/10.34171/mjiri.34.5>, Dikutip tanggal 18 Januari 2022.
- Chambers, A. P., Smith, E. P., Begg, D. P., Grayson, B. E., Sisley, S., Greer, T., Sorrell, J., Lemmen, L., LaSance, K., Woods, S. C., Seeley, R. J., D'Alessio, D. A., Sandoval, D. A., 2014, Regulation of Gastric Emptying Rate and Its Role in Nutrient-Induced GLP-1 Secretion in Rats After Vertical Sleeve Gastrectomy, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 306(4), hal. 424–432, Tersedia pada: <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00469.2013>, Dikutip tanggal 20 Desember 2020.
- Corcelles, R. dan Lacy, A., 2015, Failed Sleeve Gastrectomy, in Himpens, J. dan Vilallonga, R. (ed.) *Metabolic Failures and Bariatric Procedures Surgical Strategies*. Nova Biomedical, hal. 73–85. Tersedia pada: <https://www.researchgate.net/publication/299490957>, Dikutip tanggal 09 April 2021.
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., Andres, R., 1979, Glucose Clamp Technique: A Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance, *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism and Gastrointestinal Physiology*, 6(3), Tersedia pada: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.e214>, Dikutip tanggal 10 April 2021.
- Dielen, F. M. H. van, Nijhuis, J., Rensen, S. S. M., Schaper, N. C., Wiebolt, J., Koks, A., Prakken, F. J., Buurman, W. A., Greve, J. W. M., 2010, Early Insulin Sensitivity After Restrictive Bariatric Surgery, Inconsistency Between HOMA-IR and Steady-State Plasma Glucose Levels, *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Elsevier Inc., 6(4), hal. 340–344,

Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2009.11.011>, Dikutip tanggal 09 April 2021.

Di Nicola, V., 2019, Omentum A Powerful Biological Source in Regenerative Surgery, *Regenerative Therapy*, 11, hal. 182–191, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.07.008>, Dikutip tanggal 10 November 2020.

DuCoin, C., Moore, R. L., David Provost A., 2020, Indications and Contraindications for Bariatric Surgery, Diedit oleh Nguyen, N. T., Blackstone, R. P., Morton, J. M., Ponce, J., Rosenthal, R. J., *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 2 ed., Springer, hal. 77, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27021-6>, Dikutip tanggal 19 April 2021.

Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., Habib, A. M., Baggio, L. L., Meier, D. T., Eppler, E., Bouzakri, K., Wueest, S., Muller, Y. D., Hansen, A. M. K., Reinecke, M., Konrad, D., Gassmann, M., Reimann, F., Halban, P. A., Gromada, J., Drucker, D. J., Gribble, F. M., Ehses, J. A., Donath, M. Y., 2011, Interleukin-6 Enhances Insulin Secretion by Increasing Glucagon-Like Peptide-1 Secretion from L Cells and Alpha Cells, *Nature Medicine*, 17(11), hal. 1481–1489, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/nm.2513>, Dikutip tanggal 10 Januari 2021.

Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza, H., Rahmat, A., Abed, Y., Sci, A. M., 2015, Obesity and Inflammation: The Linking Mechanism and The Complications, *Archives of Medical Science*, hal. 851–863, Tersedia pada: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>, Dikutip tanggal 19 Juni 2021.

Firdaus, Marliyati, S. A., Roosita, K., 2016, Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional, *Jurnal MKMI*, 12(1), hal. 29–34, Tersedia pada: <https://doi.org/10.30597/mkmi.v12i1.550>, Dikutip tanggal 10 April 2021.

Forse, R. A., Betancourt-Garcia, M. M., Kisee, Cordoba, M., 2020, Epidemiology and Discrimination in Obesity, Diedit oleh Nguyen, N. T., Brethauer, S. A., Morton, J. M., Ponce, J., Rosenthal, R. J., *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 2 ed, Springer, hal. 4, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27021-6>, Dikutip tanggal 19 April 2021.

Funes, D. R., Menzo, E. Lo, Szomstein, S. dan Rosenthal, R. J., 2020, Physiological Mechanisms of Bariatric Procedures, Diedit oleh Nguyen, N. T., Brethauer, S. A., Morton, J. M., Ponce, J., Rosenthal, R. J., *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 2 ed, Springer, hal. 61–72, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27021-6>, Dikutip

tanggal 19 April 2021.

- Guan, L. X., Guan, H., Li, H. B., Ren, C. A., Liu, L., Chu, J. J., Dai, L. J., 2015, Therapeutic Efficacy of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Type 2 Diabetes, *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(5), hal. 1623–1630, Tersedia pada: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2339>, Dikutip tanggal 10 April 2021.
- Guyton, Hall, J. E., 2011, Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, 12 ed, Diedit oleh R. Grulow dan L. Stingelin, Amerika Serikat: Saunders Elsevier, Tersedia pada: www.elsevier.com, Dikutip tanggal 10 Desember 2020.
- 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, *Metabolism: clinical and experimental*, 70, hal. 12–22, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.030>, Dikutip tanggal 21 November 2021.
- Harrell, C. R., Djonov, V., Volarevic, V., 2021, The Cross-Talk between Mesenchymal Stem Cells and Immune Cells in Tissue Repair and Regeneration, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), hal. 6–7. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3390/ijms22052472>, Dikutip tanggal 29 Juli 2021.
- He, Y., Zhang, D., Zeng, Y., Ma, J., Wang, J., Guo, H., Zhang, J., Wang, M., Zhang, W., Gong, N. 2018. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Protect Islet Grafts Against Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis During the Early Stage After Transplantation, *Stem Cells*, 36(7), hal. 1045–1061. Tersedia pada <https://doi.org/10.1002/stem.2823>. Dikutip tanggal 16 Desember 2021.
- Hu, J., Fu, Z., Chen, Y., Tang, N., Wang, L., Wang, F., Sun, R., Yan, S., 2015, Effects of Autologous Adipose-Derived Stem Cell Infusion on Type 2 Diabetic Rats, *Endocrine Journal*, 62(4), hal. 339–352, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0584>, Dikutip tanggal 10 April 2021.
- Jiménez, A., Mari, A., Casamitjana, R., Lacy, A., Ferrannini, E., Vidal, J, 2014, GLP-1 and Glucose Tolerance After Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Subjects with Type 2 Diabetes, *Diabetes*, 63(10), hal. 3372–3377, Tersedia pada: <https://doi.org/10.2337/db14-0357>, Dikutip tanggal 25 Desember 2021.

- Kamal, M. M., Kassem, D. H., 2020, Therapeutic Potential of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells for Diabetes: Achievements and Challenges, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(January), hal. 1–15, Tersedia pada: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00016>, Dikutip tanggal 11 November 2021.
- Kemenkes RI, 2017, Panduan Pelaksanaan Gerakan Nusantara Tekan Angka Obesitas (GENTAS), Tersedia pada: <http://p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-ptm/panduan-gentas>, Dikutip tanggal 21 November 2021.
- Kheirvari, M., Dadkhah Nikroo, N., Jaafarinejad, H., Farsimadan, M., Eshghjoo, S., Hosseini, S. dan Anbara, T. 2020. The Advantages and Disadvantages of Sleeve Gastrectomy; Clinical Laboratory to Bedside Review, *Heliyon*. Elsevier Ltd, 6(2). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03496>. Dikutip tanggal 08 Desember 2021.
- 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(9), hal. 1–11, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163424>, Dikutip tanggal 32 April 2021.
- Lee, S.-I., Kim, J.-W., Lee, Y.-K., Yang, S.-H., Lee, I.-A., Suh, J.-W., Kim, S.-D. 2011. Anti-Obesity Effect of *Monascus pilosus* Mycelial Extract in High Fat Diet-induced Obese Rats, *Journal of Applied Biological Chemistry*, 54(3), hal. 197–205. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3839/jabc.2011.033>. Dikutip tanggal 04 Desember 2021.
- Marques, C., Meireles, M., Norberto, S., Leite, J., Freitas, J., Pestana, D., Faria, A., Calhau, C., 2015, High-Fat Diet-Induced Obesity Rat Model: A Comparison Between Wistar and Sprague-Dawley Rat, *Adipocyte*, 5(1), hal. 11–21, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1061723>, Dikutip tanggal 24 April 2021.
- Mawarti, H., Ratnawati, R., Lyrawati, D., 2012, Epigallocatechin Gallate Menghambat Resistensi Insulin pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 27(1), hal. 43–50, Tersedia pada: <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2012.027.01.8>, Dikutip tanggal 10 April 2021.

- 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, *Frontiers in Endocrinology*, 4(MAY), hal. 1–23, Tersedia pada: <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00052>, Dikutip tanggal 14 Desember 2021.
- Meza-Perez, S., Randall, T. D., 2017, Immunological Functions of the Omentum, *Trends in Immunology*, 38(7), hal. 526–536, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.002>, Dikutip tanggal 28 Desember 2021.
- Nazari, A., Sardoo, A. M., Fard, E. T., 2017, Is IL-6 Increased in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Independent of Nephropathic Complication?, *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*, Tersedia pada: <https://www.jscimedcentral.com/Endocrinology/endocrinology-5-1102.pdf>, Dikutip tanggal 19 April 2021.
- Nieto-Vazquez, I., Fernandez-Veledo, S., De Alvaro, C. dan Lorenzo, M., 2008, Dual Role of Interleukin-6 in Regulating Insulin Sensitivity in Murine Skeletal Muscle, *Diabetes*, 57(12), hal. 3211–3221, Tersedia pada: <http://doi.org/10.2337/db07-1062>, Dikutip tanggal 21 Januari 2021.
- O'Rourke, R. W., 2020, The Pathophysiology of Obesity and Obesity-Related Diseases, Diedit oleh N. T. Nguyen, S. A. Brethauer, J. M. Morton, J. Ponce, R. J. Rosenthal, *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 2 ed, Springer US, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27021-6>, Dikutip tanggal 19 April 2021.
- Preedy, V. R., Rajendram, R., Martin, C. R., 2017, Metabolism and Pathophysiology of Bariatric Surgery and Adverse Effects, Elsevier Inc., Tersedia pada: <https://www.elsevier.com>, Dikutip tanggal 10 November 2020.
- Putra, A., 2019, *Basic Molecular Stem Cell*. Diedit oleh A. Soebandrio dan Y. Kusnadi. Unissula Press, hal. 276–277, 288, Tersedia pada: http://research.unissula.ac.id/file/publikasi/210199050/4789BASIC_MOLECULAR_STEM_CELL_Dr_dr_Agung_Putra_MSi_Med_-_resize.pdf, Dikutip tanggal 28 Juli 2021.
- Qi, Y., Ma, J., Li, S., Liu, W., 2019, Applicability of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with type 2 diabetes, *Stem Cell Research and Therapy*, Stem Cell Research & Therapy, 10(1), hal. 1–13, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1362-2>, Dikutip tanggal 10 November 2020.

- Qu, D., Liu, J., Lau, C. W., Huang, Y., 2014, IL-6 in Diabetes and Cardiovascular Complications, *British Journal of Pharmacology*, 171(15), hal. 3595–3603, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1111/bph.12713>, Dikutip tanggal 31 Maret 2021.
- 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, *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3), hal. 229–236, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>, Dikutip tanggal 19 April 2021.
- Rodrigues, K. F., Pietrani, N. T., Bosco, A. A., Campos, F. M. F., Sandrim, V. C., Gomes, K. B., 2017, IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/ polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals, *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(5), hal. 438–446, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000254>, Dikutip tanggal 1 April 2021.
- 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, *Plos One*, 7(6), hal. 1–11, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038368>, Dikutip tanggal 28 Desember 2020.
- Sherwood, L., 2013, Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem, 8 ed, Diedit oleh S. Alexander, A. Glubka, dan L. Crosby. Kanada: Brooks/Cole Cengage Learning. Tersedia pada: www.cengage.com/international, Dikutip tanggal 10 November 2020.
- Sherwood, L., 2018, Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem, 9 ed, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Dikutip tanggal 10 November 2020.
- Si, Y., Zhao, Y., Hao, J., Liu, J., Guo, Y., Mu, Y., Shen, J., Cheng, Y., Fu, X. dan 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(6), hal. 1616–1625, Tersedia pada <http://doi.org/10.2337/db11-1141>, Dikutip tanggal 20 Januari 2022.
- Sioka, E., Tzovaras, G., Perivoliotis, K., Bakalis, V., Zachari, E., Magouliotis, D., Tassiopoulou, V., Potamianos, S., Kapsoritakis, A., Poultsidi, A., Tepetes, K., Chatzitheofilou, C., Zacharoulis, D., 2018, Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Gastrointestinal Motility, *Gastroenterology Research and Practice*, Hindawi, hal. 1–17, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1155/2018/4135813>, Dikutip tanggal 9 April

2021.

- Tang, Q., Li, X., Song, P., Xu, L., 2015, Optimal Cut-Off Values for The Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and Pre-Diabetes Screening: Developments in Research and Prospects for The Future, *Drug discoveries & therapeutics*, 9(6), hal. 380–385, Tersedia pada: <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01207>, Dikutip tanggal 23 April 2021.
- Thakkar, U. G., Trivedi, H. L., Vanikar, A. V., Dave, S. D., 2015, Insulin-Secreting Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells with Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem Cells from Autologous and Allogenic Sources for Type 1 Diabetes Mellitus, *Cytotherapy*, 17(7), hal. 940–947, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.03.608>, Dikutip tanggal 27 Desember 2021.
- Uchibori, T., Takanari, K., Hashizume, R., Amoroso, N. J., Kamei, Y. dan Wagner, W. R., 2017, Use of a pedicled omental flap to reduce inflammation and vascularize an abdominal wall patch, *Journal of Surgical Research*. Elsevier Ltd, 212, hal. 77–85, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.052>, Dikutip tanggal 21 November 2021.
- Wang, K. L., Tao, M., Wei, T. J. dan Wei, R. 2021. Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents, *World Journal of Stem Cells*, 13(1), hal. 64–77. Tersedia pada: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i1.64>. Dikutip tanggal 16 Desember 2021.
- Ye, J., 2013, Mechanisms of Insulin Resistance in Obesity, *Frontiers of Medicine in China*, 7(1), hal. 14–24, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0262-6>, Dikutip tanggal 18 April 2021.
- 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, *Cell Death and Disease*, Springer US, 9(7), Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-0801-9>, Dikutip tanggal 10 April 2021.
- Žarković, M., Ćirić, J., Beleslin, B., Stojković, M., Savić, S., Stojanović, M., Lalić, T., 2017, Variability of HOMA and QUICKI Insulin Sensitivity Indices, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group, 77(4), hal. 295–297, Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.1080/00365513.2017.1306878>, Dikutip tanggal 10 April 2021.

Zundel, N., R., J. D. H., Gagner, M., 2020, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Technique and Outcomes, Diedit oleh Nguyen, N. T., Blackstone, R. P., Morton, J. M., Ponce, J., Rosenthal, R. J., *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*, 2 ed, Springer, hal. 149–157, Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27021-6>, Dikutip tanggal 19 April 2021.