

**PENGARUH *SLEEVE GASTRECTOMY* DAN OMENTOPLASTY  
HEPAR TERHADAP PROSES FIBROSIS HEPAR PADA *OBESE* :**

**Studi Experimental ekspresi TNF- $\alpha$  dan PDGF di Hepar Tikus Sprague Dawley**



**Tesis**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai derajat Sarjana S-2**

**Magister Ilmu Biomedik**

**dr. Fatmala Haningtyas**

**NIM : 22010120420021**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PENGARUH *SLEEVE GASTRECTOMY* DAN *OMENTOPLASTY*  
HEPAR TERHADAP FIBROSIS HEPAR PADA OBESE :**

**Studi Experimental ekspresi TNF- $\alpha$  dan PDGF di Hepar Tikus Sprague Dawley**

Disusun Oleh :



dr. Falmala Haningtyas

22010120420021

Menyetujui,

Pembimbing I



Dr. dr. K. Heri Nugroho. Sp.PD-KEMD

NIP. 196906032005011001

Pembimbing II



Dr. dr. Sigit Adi P., M.Si.Med., Sp.B-KBD

NIP. 198202042009121004

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M. Kes, Sp. B, K(Onk)

NIP. 197501242008011006

### PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 30 September 2022



dr. Fatmala Haningtyas

22010120420021

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : Fatmala Haningtyas  
NIM : 22010119410007  
Tempat / Tanggal Lahir : Semarang / 23 Maret 1990  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan

### B. Riwayat Pendidikan

1. SD N 9 Bengkulu : lulus tahun 1998
2. SLTP Negeri 1 Semarang : lulus tahun 2005
3. SMU Negeri 6 Semarang : lulus tahun 2008
4. FK Unissula Semarang : lulus tahun 2012
5. Magister Ilmu Biomedik FK Undip : 2020 – sekarang

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Internship RSUD Pandanaran Boyolali (2012-2013)
2. Dokter Honorer RS Roemani Semarang (2013-2015)
3. Dokter Umum Klinik BPJS Utama Medika Semarang (2015-2018)
4. Dokter Umum RS Kusuma Pradja Semarang (2016-2017)
5. Dosen kontrak di FK Unissula Semarang (2017-2020)

### D. Riwayat Keluarga

Suami : Abdilla Hakim Parmadi

Anak : -

Nama Orang Tua

Ayah : dr. Hakimansyah, Sp.B

Ibu : Dra. Widyaningsih

Adik kandung : dr. Ridwan Adiansyah

Ayah Mertua : Rusminto Tjiptaning Fajar

Ibu Mertua : Sri Winingsih

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Sleeve Gastrectomy Dan Omentoplasty Hepar Terhadap Fibrosis Hepar Pada Obese : Studi Experimental ekspresi TNF- $\alpha$  dan PDGF di Hepar Tikus Sprague Dawley”

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat tugas akhir untuk memperoleh gelar derajat sarjana S-2 Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

Tesis ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu di bidang biomedik, ilmu penyakit dalam khususnya endokrinologi, dan bedah digestif.

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes, Sp. S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (2017 – sekarang).
3. Dr. dr. K Heri Nugroho Hario Seno, Sp.PD-KEMD, pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. Dr. dr. Sigit Adi P., M.Si.Med., Sp.B-KBD, pengajar sekaligus pembimbing II dalam penelitian ini.
5. dr. Abdul Mughni Rozy, M.Si. Med, Sp.B-KBD, selaku staff pengajar dan pemberi ide dalam penelitian kami hingga membantu dalam penelitian.
6. Segenap staf pengajar Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

7. Segenap teman-teman mahasiswa Ilmu Biomedik Januari 2021, khususnya teman-teman PPDS Bedah angkatan Januari 2021, yang telah membantu penulis dalam penelitian, pencarian sumber pustaka hingga membantu penyusunan tesis.
8. Segenap staf administrasi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu penulis dalam menempuh pendidikan.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, penulis memohon maaf sebesar-besarnya atas kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang penulis lakukan selama dalam penyelesaian tesis ini,

Semarang, Juni 2022

Fatmala Haningtyas

## DAFTAR ISI

Tesis .....	1
Magister Ilmu Biomedik .....	1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGOROSEMARANG .....	1
LEMBAR PENGESAHAN .....	2
PERNYATAAN .....	3
RIWAYAT HIDUP .....	4
B. Riwayat Pendidikan .....	4
C. Riwayat Pekerjaan .....	4
D. Riwayat Keluarga .....	4
KATA PENGANTAR .....	5
DAFTAR ISI .....	7
ABSTRAK .....	1
ABSTRACT .....	2
BAB I PENDAHULUAN .....	3
1.1 Latar Belakang .....	3
1.2 Formulasi Masalah .....	9
1.3 Tujuan Penelitian .....	9
1.4 Manfaat Penelitian .....	9
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	9
1.4.2 Manfaat Praktis .....	10
1.5 Orisinalitas penelitian .....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	12
2.1 Obesitas .....	12
2.1.1 Patofisiologis Obesitas .....	13
2.2 Fibrosis Hepar .....	13
2.2.1 Anatomi dan Fisiologi Hepar .....	13
2.2.2 Etiologi dan Epidemiologi Fibrosis Hepar .....	17
2.2.3 Patogenesis Fibrosis Hepar .....	17

2.2.4	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Fibrosis Hepar .....	21
2.2.5	Animal Model Fibrosis Hepar .....	22
2.3	Tumor Necrosis Factor $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	24
2.4	Platelet Derived Growth Factor (PDGF) .....	25
2.4.1	Jenis PDGF .....	25
2.4.2.	Peranan PDGF .....	26
2.4.3.	Faktor yang mempengaruhi PDGF .....	26
2.5	Hubungan antara obesitas dan fibrosis hepar.....	27
2.6	Hubungan antara Fibrosis Hepar dengan TNF- $\alpha$ dan PDGF.....	28
2.7	Bariatrik Surgery sebagai Management dari Obesitas .....	29
	Kontra Indikasi Pembedahan Bariatrik Dan Metabolik.....	32
2.7.1	Mekanisme Aksi Prosedur Bariatrik.....	32
2.7.2	Malabsorpsi .....	32
2.7.3	Restriksi Kalori.....	33
2.8	Sleeve gastrectomy.....	34
2.8.1	Hubungan Sleeve Gastrectomy terhadap Penurunan BB.....	36
2.9	Omentoplasty .....	37
2.9.1	Anatomi Omentum .....	37
2.9.2	Teknik Omentoplasty.....	38
2.9.3	Hubungan Omentoplasty dengan Fibrosis Hepar .....	39
	<b>BAB III KERANGKA TEORI.....</b>	<b>42</b>
3.1	Kerangka Teori.....	42
3.2	Kerangka Konsep .....	43
3.3	Hipotesis.....	44
3.3.1	Hipotesis Mayor.....	44
3.3.2	Hipotesis Minor .....	44
	<b>BAB 4 METODELOGI PENELITIAN .....</b>	<b>45</b>
4.1	Ruang lingkup penelitian.....	45
4.2	Tempat dan waktu penelitian.....	45
4.3	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	45
4.4	Sampel Penelitian .....	46
4.5	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	48
4.6	Variabel Penelitian .....	48



4.6.1	Variabel Bebas:.....	48
4.6.2	Variable Terikat .....	48
4.7	Definisi Operasional.....	49
4.8	Alat dan Bahan Penelitian .....	50
4.9	Prosedur Pemeriksaan <sup>39</sup> .....	51
4.9.1	Penggemukan Tikus.....	51
4.9.2	Prosedur pengambilan sample hepar .....	51
4.9.3	Prosedur Operasi Sleeve Gastrektomi <sup>39</sup> .....	52
4.9.4	Prosedur Operasi Omentoplasty <sup>39</sup> .....	53
4.9.5	Prosedur Perawatan Pasca Operasi .....	53
4.9.6	Prosedur PCR.....	53
4.10	Alur Penelitian .....	60
4.11	Analisis Data.....	60
	Pengolahan Data.....	60
4.12	Persyaratan Etik Penelitian .....	61
	BAB 5.....	62
5.1	Analisis Sampel Penelitian .....	62
5.2	Analisis Hasil Penelitian.....	64
	Tabel 3. Berat Badan Tikus .....	64
5.2.2	Variabel TNF- $\alpha$ .....	65
5.2.3	Variabel PDGF .....	68
	BAB 6 PEMBAHASAN .....	71
6.1	Kadar TNF- $\alpha$ Setelah dilakukan perlakuan Sleeve gastrectomy dan Omentoplasti Hepar 71	
6.2	Kadar PDGF pada Setelah dilakukan perlakuan Sleeve gastrectomy dan Omentoplasty Hepar.....	74
6.3	Keterbatasan Penelitian .....	77
	BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN .....	79
7.1	Simpulan.....	79
7.2	Saran.....	79
	DAFTAR PUSTAKA.....	80

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Orisinalitas Penelitian .....	8
Tabel 2 Definisi Operasional .....	47
Tabel 3. Berat Badan Tikus.....	62
Tabel 4. Analisis Deskriptif TNF- $\alpha$ .....	63
Tabel 6. Uji Mann-Whitney TNF- $\alpha$ .....	64
Tabel 7. Analisis Deskriptif PDGF .....	66
Tabel 9. Uji Mann-Whitney PDGF .....	67

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Anatomi Hepar <sup>24</sup> .....	13
Gambar 2 Perubahan Arsitektur Hati pada Fibrosis hati <sup>55</sup> .....	14
Gambar 3 Mekanisme aktivasi HSC dalam fibrogenesis Aktivasi dari HSC merupakan awal dari fibrogenesis, dimana HSC berdiferensiasi menjadi sel myofibroblas yang berkontraktif. Jejas hepatosit yang menginisiasi sel Kupffer serta pelepasan mediator inflamasi adalah faktor yang mengaktivasi HSC. Aktivasi HSC meningkatkan produksi protein matriks ekstrasel seperti kolagen, glikoprotein dan glikans. <sup>55</sup> .....	17
Gambar 4. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis <sup>53</sup> .....	19
Gambar 5 TNF- $\alpha$ PDGF Pathway <sup>43</sup> .....	24
Gambar 6 Macam-macam prosedur bariatric: A. Adjustable gastric band (AGB), B. Sleeve gastrectomy, C. Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), D. Billiopancreatic diversion (BPD), E. Biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS)	29
Gambar 7 Bentuk gaster setelah dilakukan SG dengan vertical saple line. Kanan : Bentuk gaster ketika terisi pasca dilakukan SG. Kiri : bentuk gaster regular dan normal pasca dilakukan SG.....	33
Gambar 8 Sleeve Gastrectomy pada Manusia <sup>36</sup> .....	34
Gambar 9 Omental flap dengan representasi skematik pembuluh darah <sup>18</sup> .....	37
Gambar 10 Skema rancangan penelitian.....	44
Gambar 11 <i>Sleeve Gastrectomy</i> dan <i>Omentoplasty Hepar</i> pada sampel .....	61
Gambar 12 Gambaran klinis tikus <i>Sprauge dawley</i> .....	62

## DAFTAR SINGKATAN

BAMBI	: Activin membrane-bound inhibitor
BMP	: Bone morphogenetic protein
CCL2	: Chemokine (C-C motif) Ligand 2
cAMP	: Cyclic AMP
CREBH	:Cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein
DM	: Diabetes mellitus
ECM	: Extracellular Matrix
GLUT	: Glukosa transporter
HSC	: Hepatic Stellate Cell
HDL	: High density lipoprotein
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
LAP	: Latency associated peptide
miR-30c	: MikroRNA-30c
miR-193	: MikroRNA-193
NASH	: Non-alcoholic steatohepatitis
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
ROS	: Reactive Oxygen Spesies
SM	: Sindroma metabolik

TLR4	: Toll-Like Receptor 4
TEF	: Thermic effect of food
TGF- $\beta$	: Transforming growth factor
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
WHO	: World Health Organization

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Pada tahun 2018, lebih dari 600 juta orang secara klinis mengalami obesitas. Obesitas menyebabkan fibrosis hati. Peningkatan kadar glukosa memicu pembentukan faktor pro-inflamasi. TNF- $\alpha$  dan PDGF berperan sebagai faktor inflamasi pada proses fibrosis hati. Penelitian ini bertujuan untuk menguji pengaruh sleeve gastrectomy dan liver omentoplasty terhadap kadar TNF- $\alpha$  dan PDGF pada tikus model obesitas.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pada 20 ekor tikus wistar jantan. Sampel kemudian dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 2 kelompok perlakuan. Tikus diperlakukan dengan diet tinggi lemak untuk menjadi gemuk berdasarkan kriteria Lee >300 dan induksi fibrosis hati dengan CCl<sub>4</sub>, serta prosedur gastrektomi lengan hati dan omentoplasti. Kadar PDGF dan TNF- $\alpha$  diukur dengan metode PCR.

**Hasil:** Kadar TNF- $\alpha$  dan PDGF ditemukan paling rendah pada kelompok perlakuan 1. Ada perbedaan yang signifikan pada tingkat TNF- $\alpha$  dan PDGF di semua kelompok studi. Analisis Mann Whitney menunjukkan penurunan kadar PDGF yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan 1 ( $p=0,004$ ). Ditemukan adanya perbedaan kadar TNF- $\alpha$  antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 dan 2. Ada juga penurunan yang signifikan antara kontrol positif dan kelompok perlakuan 1, dan antara kelompok perlakuan 1 dan 2.

**Kesimpulan:** Liver omentoplasty dan sleeve gastrectomy dapat menurunkan kadar penanda proinflamasi (PDGF dan TNF- $\alpha$ ) pada tikus dengan model obesitas dan fibrosis hati.

**Kata kunci:** Obesitas; Omentoplasti; PDGF; Gastrektomi; TNF- $\alpha$

**ABSTRACT**

**Background:** In 2018, more than 600 million people are clinically obese. Obesity cause liver fibrosis. The increase in glucose levels triggers the formation of pro-inflammatory factors. TNF- $\alpha$  and PDGF play role as inflammatory factors in liver fibrosis process. This study aimed to examine the effect of sleeve gastrectomy and liver omentoplasty on TNF- $\alpha$  and PDGF level in obese rats model.

**Methods:** This study is a laboratory experimental study on 20 male wistar rats. The samples then divided into 2 control groups and 2 treatment groups. Rats were treated with a high-fat diet to become obese based on Lee's criteria  $>300$  and liver fibrosis induction with CCl<sub>4</sub>, as well as liver sleeve gastrectomy and omentoplasty procedures. PDGF and TNF-  $\alpha$  levels were measured by PCR method.

**Results:** TNF- $\alpha$  and PDGF level were found to be the lowest in the treatment 1 group. There was a significant difference on TNF- $\alpha$  and PDGF level across all the study groups. Mann Whitney analysis shows a significant decrease on PDGF level between the control group and the treatment 1 group ( $p=0,004$ ). It was found that there is a difference on TNF- $\alpha$  level between control with treatment 1 and 2 groups. There is also a significant decrease between positive control and treatment 1 group, and between treatment 1 and 2 groups.

**Conclusion:** Liver omentoplasty and sleeve gastrectomy could reduce the level of pro-inflammatory markers (PDGF and TNF- $\alpha$ ) on rats with obese and liver fibrosis model.

**Keywords:** Obesity; Omentoplasty; PDGF; Gastrectomy; TNF- $\alpha$