

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

Studi Eksperimental Ekspresi TGF-  $\beta$  dan IL-10 di Hepar Tikus *Spargue Dawley*



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

**Magister Ilmu Biomedik**

**Primadita Purnamasari**  
**22010120420016**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS DIPONEGORO**  
**SEMARANG**  
**2022**

## **LEMBAR PENGESAHAN**

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

**Studi Experimental ekspresi TGF- $\beta$  dan IL-10 di Hepar Tikus *Sprague Dawley***

Disusun Oleh :

dr. Primadita Purnamasari

22010120420016

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

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

NIP. 196906032005011001

Dr. dr. Sigit Adi P., Msi, 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, 28 September 2022

dr. Primadita Purnamasari

22010120420016

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. Identitas**

Nama : Primadita Purnamasari  
NIM : 22010120420016  
Tempat / Tanggal Lahir : Semarang / 25 April 1994  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Perempuan

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SD N 1 Purwoharjo – Comal : lulus tahun 2006
2. SMP Negeri 1 Comal : lulus tahun 2009
3. SMA Negeri 1 Pemalang : lulus tahun 2012
4. FK Unissula Semarang : lulus tahun 2018
5. Magister Ilmu Biomedik FK Undip : 2019 – sekarang

### **C. Riwayat Pekerjaan**

1. Dokter Internship RSUD Kajen - Pekalongan (2018-2019)
2. Dokter Umum RS Islam Pemalang (2020 - 2021)
3. Dokter Umum RS Prima Medika Pemalang (2020 - 2021)

### **D. Riwayat Keluarga**

Suami : -

Anak : -

Nama Orang Tua

Ayah : dr. Kun Sriwibowo, Sp.B

Ibu : dr. Yulies Nuraya

Adik kandung : Rahmawati Nur Pangestu

## 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 Obesitas : Studi Experimental ekspresi TGF- $\beta$  dan IL-10 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. Prof. 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 Hari Nugroho Hario Seno, Sp.PD-KEMD, pengajar sekaligus pembimbing I dalam penelitian ini.
4. Dr. dr. Sigit Adi P., Msi, 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 74, 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, September 2022

Primadita Purnamasari

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	10
ABSTRAK.....	12
BAB I PENDAHULUAN.....	13
1.1 Latar Belakang.....	13
1.2 Formulasi Masalah.....	19
1.3 Tujuan Penelitian.....	19
1.4 Manfaat Penelitian.....	19
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	19
1.4.2 Manfaat Praktis.....	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	22
2.1 Obesitas.....	22
2.1.1 Definisi.....	22
2.1.2 Patofisiologis.....	23
2.2 Fibrosis Hepar.....	24
2.2.1 Anatomi dan Fisiologi Hepar.....	24
2.2.2 Histologi Hepar.....	25
2.2.3 Definisi Fibrosis Hepar.....	25
2.2.4 Etiologi dan Epidemiologi.....	26
2.2.5 Patogenesis Fibrosis Hepar.....	26
2.2.6 Morbiditas Fibrosis Hepar.....	30
2.2.7 Faktor-Faktor Fibrosis Hepar.....	31
2.3 Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ).....	32
2.3.1 Hubungan TGF- $\beta$ dengan Fibrosis hepar.....	40
2.4 Interleukin-10 (IL-10).....	40
2.4.1 Hubungan IL-10 dengan Fibrosis Hepar.....	41
2.5 Management Obesistas.....	43

2.5.1 Sleeve gastrectomy .....	44
2.5.2 Keberhasilan <i>Sleeve gastrectomy</i> dalam Penanganan Obesitas.....	46
2.6 <i>Omentoplasty</i> dalam Pembedahan.....	48
2.6.1 <i>Omentoplasty</i> Hepar .....	51
<b>BAB III KERANGKA TEORI .....</b>	<b>55</b>
3.1 Kerangka Teori.....	55
3.2 Kerangka Konsep .....	56
3.3 Hipotesis Penelitian.....	58
3.3.1 Hipotesis mayor .....	58
3.3.2 Hipotesis minor.....	58
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>59</b>
4.1 Ruang Lingkup Penelitian .....	59
4.2 Tempat dan waktu penelitian .....	59
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	59
4.4 Sampel Penelitian .....	61
4.5 Variabel Penelitian .....	62
4.5.1 Variabel Bebas .....	62
4.5.2 Variabel Tergantung .....	63
4.6 Definisi Operasional.....	63
4.6 Bahan dan Alat Penelitian .....	63
4.7 Prosedur Pemeriksaan .....	64
4.7.1 Prosedur pengambilan sample hepar .....	64
4.7.2 Prosedur Operasi Sleeve Gastrektomi .....	67
4.7.3 Prosedur Operasi <i>Omentoplasty</i> .....	67
4.7.4 Prosedur Perawatan Pasca Operasi .....	68
4.7.5 Prosedur PCR.....	68
4.8 Alur Penelitian.....	75
4.9 Analisis Data .....	76
4.10 Persyaratan Etik Penelitian.....	76
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>76</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>82</b>



DAFTAR PUSTAKA .....	783
----------------------	-----

### DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Faktor-Faktor Pembentuk Fibrosis Hepar .....	32
Tabel 4.1 Definisi Operasional .....	63
Tabel 5.1 Berat badan tikus .....	78
Tabel 5.2 Analisis deskriptif TGF $\beta$ .....	77
Tabel 5.3 Hasil Uji Mann Whitnet terhadap Ekspresi TGF- $\beta$ .....	77
Tabel 5.4 Analisis Deskriptif IL-10 .....	79
Tabel 5.5 Hasil Uji Mann Whitney terhadap ekspresi IL-10 .....	79
Tabel 5.6 Tabel hasil Uji korelasi <i>Spearman 's</i> IL-10 terhadap TGF- $\beta$ .....	80

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 3.1 Kerangka Teori .....	53
Gambar 3.2 Kerangka Konsep.....	54
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian.....	56
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	75
Gambar 5.1 <i>Sleeve gastrectomy</i> dan <i>Omentoplasty</i> hepar tikus <i>Sprague Dawley</i>	79
Gambar 5.2 Gambar klinis tikus Sprauge dawley.....	80
Gambar 5.3 Grafik TGF- $\beta$ .....	78
Gambar 5.4 grafik IL-10 .....	79

**DAFTAR SINGKATAN**

1. BAMBI : Activin membrane-bound inhibitor
2. BMP : Bone morphogenetic protein
3. CCL2 : Chemokine (C-C motif) Ligand 2
4. cAMP : Cyclic AMP
5. CREBH : Cyclic adenosine monophosphate responsive element binding protein
6. DM : Diabetes mellitus
7. ECM : Extracellular Matrix
8. HSC : Hepatic Stellate Cell
9. HDL : High density lipoprotein
10. IMT : Indeks Massa Tubuh
11. IL-1 : Interleukin-1
12. IL-6 : Interleukin-6
13. IL-10 : Interleukin -10
14. LAP : Latency associated peptide
15. miR-30c : mikroRNA-30c
16. miR-193 : mikroRNA-193
17. NASH : Non-alcoholic steatohepatitis
18. NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease
19. PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
20. ROS : Reactive Oxygen Spesies
21. SM : Sindroma metabolik
22. TLR4 : Toll-Like Receptor 4
23. TEF : Thermic effect of food
24. TGF- $\beta$  : Transforming growth factor beta
25. TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alfa
26. WHO : World Health Organization

### ABSTRACT

**Background:** Obesity is a risk factor happening liver fibrosis because it makes presence of oxidative stress and inflammation that has role on pathogenesis and hepatic fibrosis progression. Until this moment, liver disease management still focused for treat disease primary, the most rational management of liver fibrosis is liver transplant, however number success transplant liver more low from on transplant kidneys, only 70-80% of recipients survived for at least 1 year, so that sleeve gastrectomy and hepar liver omentoplasty procedure could become a choice for treating liver fibrosis on obese patients.

**Method:** This study used a true experiment in-vivo design on male Wistar rat (*Spargue Dawley*) 4-6 weeks of age. Samples were divided into groups that includes normal control group, positive control group, group with sleeve gastrectomy, and group with both liver liver omentoplasty and sleeve gastrectomy. The level of TGF- $\beta$  and IL-10 will be measured for descriptive and hypothesis analysis.

**Result:** There is an increased level of IL-10 and TGF- $\beta$ . Statistical analysis result shows a significant increase of IL-10 and TGF- $\beta$  expression between normal group and control group with group given treatment sleeve gastrectomy and liver liver omentoplasty ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** liver Liver omentoplasty and sleeve gastrectomy procedure on obese mice with liver fibrosis could increases IL-10 expression but could not reduce (TGF- $\beta$  expression).

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kondisi Obesitas merupakan merupakan faktor resiko terjadinya fibrosis hepar karena dapat menyebabkan adanya stress oksidatif dan inflamasi yang memiliki peran pada patogenesis dan progresi fibrosis hepar. Hingga saat ini penatalaksanaan penyakit hepar masih difokuskan untuk mengobati penyakit primernya, satu – satunya penatalaksanaan fibrosis hepar yang paling rasional adalah transplantasi hepar, namun angka kerberhasilan transplantasi hepar lebih rendah dari pada transplantasi ginjal, hanya 70 – 80% resipien bertahan hidup minimal selama 1 tahun, sehingga prosedur *sleeve gastrectomy* dan omentoplasty dapat dijadikan pilihan untuk mengatasi fibrosis hepar pada pasien obesitas.

**Tujuan :** menganalisis pengaruh omentoplasty dan sleeve gastrectomy yang di lakukan pada tikus obese yang mengalami fibrosis hepar (dilihat dari ekspresi *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan *Interleukin-10* (IL-10)).

**Metode :** Penelitian ini menggunakan desain *true* eksperimen in vivo pada hewan tikus wistar (*spargue*) jantan usia 4 – 6 minggu. Sampel dibagi menjadi beberapa kelompok seperti kelompok kontrol, kelompok perlakuan sleeve gastrectomy, dan kelompok perlakuan omentoplasty dan sleeve gastrectomy. Kelompok sampel akan diamati nilai ekspresi *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan *Interleukin-10* (IL-10). Hasil yang didapat dilakukan uji analisis deskriptif dan uji hipotesis.

**Hasil :** Terjadi peningkatan Interleukin-10 (IL-10) dan ekspresi *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) pada kelompok perlakuan omentoplasty dan sleeve gastrectomy. Hasil analisis statistika menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ekspresi IL-10 dan TGF- $\beta$  antara kelompok normal dan kelompok kontrol dengan kelompok sampel yang diberi perlakuan *sleeve gastrectomy* dan omentoolasty ( $p < 0.05$ ).

**Kesimpulan:** Prosedur omentoplasty dan *sleeve gastrectomy* yang di lakukan pada tikus obese yang mengalami fibrosis hepar dapat meningkatkan nilai ekspresi *Interleukin-10* (IL-10) namun tidak dapat menurunkan nilai ekspresi *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ )