

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas secara fisiologis didefinisikan sebagai kondisi penimbunan lemak yang berlebihan. Insiden obesitas meningkat karena diet tinggi lemak, kurang serat, dan aktivitas fisik minimal.¹ Prevalensi obesitas meningkat di seluruh dunia setiap tahun. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) Pada tahun 2013, kami menemukan bahwa sekitar 1 miliar orang di seluruh dunia kelebihan berat badan dan setidaknya 300 juta secara klinis obesitas. Ini merupakan faktor risiko berbagai penyakit metabolik dan degeneratif, termasuk resistensi insulin, diabetes mellitus (DM), hipertensi, penyakit jantung, penyakit kardiovaskular, dan kanker.² Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar 2020, prevalensi obesitas mengalami peningkatan dari tahun ke tahun dimana pada tahun 2016 adalah 14,8 persen kemudian mengalami peningkatan pada tahun 2017 menjadi 19,6 persen, tahun 2018 menjadi 20,8 persen dan menjadi 21,8 persen pada tahun 2019.³

Efek obesitas dapat menyebabkan keadaan stres oksidatif karena ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan endogen. Situasi ini mengarah pada pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Obesitas erat kaitannya dengan stres oksidatif karena peran cyclic AMP (cAMP) dalam mengatur keseimbangan energi pada obesitas.⁴ Steatohepatitis nonalkohol (NASH) saat ini merupakan penyebab paling umum dari fibrosis hati. NASH adalah kondisi sekunder dari gangguan metabolisme seperti obesitas, diabetes tipe 2, dan dislipidemia dengan resistensi insulin.⁵ NAFLD dan NASH dilaporkan terdapat

pada segala usia termasuk anak – anak, dimana prevalensi meningkat pada subyek dengan obesitas (30 – 100%).

Fibrosis hati merupakan proses patofisiologis yang mengakibatkan deposisi matriks ekstraseluler berlebihan akibat kerusakan hati yang persisten. Cedera hati memicu proses respon inflamasi dan aktivasi serta proliferasi populasi sel mesenkim hati yang melakukan proses remodeling. Sirosis adalah tahap fibrosis yang paling lanjut, dengan distorsi parenkim hati yang terkait dengan pembentukan septa dan nodul, aliran darah yang berubah, dan kemungkinan perkembangan gagal hati. Ini adalah interaksi dari banyak mediator terlarut yang berbeda (sitokin) dan kemokin.

Fibrosis hati menyebabkan atas sekitar 1,5 juta kematian setiap tahun akibat sirosis dan kanker hati stadium akhir (WHO, 2008). Di Indonesia, masalah fibrosis hati masih menjadi masalah kesehatan yang kurang mendapat perhatian masyarakat karena berlangsung lama tanpa gejala. Sampai saat ini, pengobatan penyakit hati masih berfokus pada pengobatan penyakit yang mendasarinya, dan transplantasi hati adalah satu-satunya pengobatan yang masuk akal untuk fibrosis hati.⁶ Transplantasi hati adalah satu-satunya pilihan pengobatan ketika hati gagal, tetapi transplantasi hati memiliki tingkat keberhasilan yang lebih rendah daripada transplantasi ginjal, dengan hanya 70-80% penerima yang bertahan hidup setidaknya satu tahun.³⁵

Operasi *sleeve gastrectomy* adalah operasi penurunan berat badan laparoskopis. Untuk prosedur ini, instrumen kecil dimasukkan melalui beberapa sayatan kecil di perut bagian atas. Prosedur ini menghilangkan sekitar 80% dari isi

perut. Tujuan dari operasi ini adalah untuk mengecilkan perut ke dalam tabung untuk mengisi pasien lebih cepat dan makan lebih sedikit.⁵ Dibandingkan *gastric bypass*, *sleeve gastrectomy* memiliki hasil penurunan berat badan yang lebih cepat dan efektif.⁶ Efek utama dari operasi *sleeve gastrectomy* adalah pengurangan asupan kalori karena pengurangan luas permukaan lambung dari mana nutrisi dapat diserap. Hal ini menyebabkan penurunan berat badan 60-70% dalam 12-18 bulan pertama setelah operasi. Penurunan berat badan rata-rata 56 kg.⁷

Prosedur *omentoplasty* sering digunakan untuk menutupi/mengisi cacat, atau membungkus struktur organ/jaringan⁸. *Omentoplasty* telah digunakan dalam berbagai prosedur bedah. Omentum memiliki fungsi biologis yang unik seperti angiogenesis, anti-inflamasi dan regenerasi jaringan. 'Omentum yang diaktifkan' mengandung beberapa kelompok fungsional. sel yang kaya faktor pertumbuhan, jenis sel punca mesenkim; *Omentoplasty* diindikasikan untuk kista liver (kista berisi cairan yang mengandung parasit di hati), tukak lambung berlubang, dan gangguan pankreas dan usus yang dapat diobati dengan pembedahan.⁹ *Omentoplasty* adalah pengobatan pilihan untuk kista tanpa komplikasi dengan tingkat komplikasi yang rendah dan rawat inap yang relatif singkat. Drainase selang eksternal direkomendasikan untuk kista yang terinfeksi, dan drainase saluran empedu harus ditambahkan ke drainase tabung eksternal untuk kista dengan ruptur endobiliary. *Omentoplasty* harus menjadi prosedur bedah standar karena aman, sederhana, efektif, dan memenuhi semua kriteria untuk perawatan bedah sistitis. Penghapusan parasit lengkap, tidak ada aliran keluar intraoperatif terutama saat menggunakan kerucut, dan pelestarian jaringan sehat.⁹

Penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD) adalah penyakit hati yang mirip dengan penyakit hati alkoholik yang terjadi pada orang yang tidak mengonsumsi alkohol. Spektrum penyakit hati pada NAFLD meliputi steatosis (lemak), steatohepatitis (lemak hati dan peradangan, steatohepatitis/NASH non-alkohol), fibrosis hati, dan sirosis. Stres oksidatif dan peradangan terlibat dalam patogenesis dan perkembangan NAFLD. Hipotesis 'multi-hit' menyatakan bahwa sebagai akibat dari resistensi insulin, asam lemak bebas meningkat, yang diambil oleh hati dan menyebabkan steatosis, mempengaruhi hepatosit, astrosit, adiposit, dan sel Kupffer. Menjelaskan. Sel, mediator inflamasi, dan spesies oksigen reaktif yang dapat menyebabkan peradangan (NASH) dan menyebabkan sirosis. Peroksidasi lipid dan stres oksidatif dapat memperburuk fibrosis hati melalui aktivasi oleh astrosit yang meningkatkan produksi transforming growth factor-beta (TGF- β). Interleukin-10 (IL-10) merupakan sitokin anti inflamasi yang menghambat aktivitas sel T helper (TH1) dan sel natural killer (NK). IL-10 diproduksi oleh makrofag hati atau sel Kupffer dari fenotipe M2 dan bertindak sebagai pelindung homeostasis hati. Pada kondisi NAFLD, lipotoksisitas menyebabkan proses inflamasi yang mengganggu keseimbangan makrofag hati. Ketika hati tidak seimbang, produksi IL-10 berkurang. Fungsi IL-10 adalah untuk memperbaiki kerusakan hepatosit.

Efek IL-10 telah diamati pada hepatitis virus dan autoimun, penyakit hati yang diinduksi alkohol, dan model hewan. IL-10 mampu mengurangi TNF dan IFN pada tikus yang ditantang toksin. Temuan lain juga menunjukkan bahwa IL-10 dapat memodulasi cedera hepatoseluler yang diinduksi sel T *in vivo*. IL10 memiliki

aktivitas antifibrotik dalam model tikus sirosis. Studi *in vivo* yang dilakukan pada tikus yang diinduksi oleh infeksi HCV menunjukkan bahwa keseimbangan imunologis dapat dijauhkan dari sitokin Th1 utama dengan melepaskan efek anti-inflamasi dan anti-fibrotik. Penelitian lain menunjukkan bahwa pengobatan jangka panjang dengan IL-10 mengurangi peradangan hati dan fibrosis.¹⁰

Operasi bariatrik, seperti *sleeve gastrectomy* adalah satu-satunya pengobatan yang terbukti untuk manajemen berat badan jangka panjang pada orang dewasa yang kelebihan berat badan dan dapat secara dramatis meningkatkan atau menghilangkan komorbiditas terkait obesitas secara dramatis, dapat mencapai dan mengurangi kematian jangka panjang.¹¹ Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa berbagai parameter dapat mempengaruhi hasil yang baik dari operasi bariatrik, dengan beberapa pasien mengalami penurunan berat badan yang tidak mencukupi (sekitar 50%, dengan perbedaan antara prosedur) atau berat badan kembali (sekitar 20-25%)¹². Mekanisme yang terlibat dalam respons suboptimal ini tidak sepenuhnya dipahami, tetapi penyebabnya mungkin multifaktorial. Mereka termasuk gaya hidup menetap dan kebugaran aerobik yang rendah, ketidakpatuhan terhadap program diet (termasuk penggembalaan, konsumsi manis, makan emosional, pesta makan dan makan maladaptif), aktivitas hormonal (misalnya, pengurangan perubahan ghrelin, leptin, dan incretins). tingkat penyebab kesehatan mental dan faktor terkait prosedur bedah, seperti volume kantong lambung, *fistula gastro-gastrik* atau *dilatasi stoma gastro-jejunosotomy*¹². Sebuah studi baru-baru ini menguraikan beberapa faktor pra operasi yang terkait dengan berat badan kembali setelah operasi bariatrik menyoroti pentingnya indeks massa

tubuh pra operasi (BMI) dan jenis operasi. Indikasi klinis untuk operasi bariatrik didasarkan pada beberapa pertimbangan. Pertama, adanya obesitas, terutama setelah berbagai upaya penurunan berat badan non-bedah. Potensi risiko dan komitmen untuk program tindak lanjut juga harus dipertimbangkan. Pilihan prosedur bedah tergantung pada preferensi pasien atau ahli bedah, aksesibilitas terhadap pengobatan yang tepat, toleransi risiko, dan perubahan anatomi permanen.

11.

Penelitian yang dilakukan oleh penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan selama ini. Dalam penelitian ini, kami memeriksa hati dengan melakukan *omentoplasty* pada hati tikus dengan fibrosis hati. Ini karena prosedur *omentoplasty* hati sederhana dan tidak memiliki banyak kelemahan seperti transplantasi hati. Dalam penelitian ini, kami melakukan *omentoplasty* hati untuk menentukan efek pada TGF- β dan IL-10 pada tikus obesitas yang menjalani operasi lengan lambung. Tindakan ini dilakukan untuk melihat ada tidaknya penurunan TGF-beta dan IL-10 pada hepar tikus dengan steatosis hepatik akibat obesitas. Hati berlemak dapat menyebabkan penyakit hati kronis dan akhirnya kematian. Dalam perjalanan menuju penyakit hati kronis, diperlukan penanda yang dapat menentukan derajat fibrosis hati.

1.2 Formulasi Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian maka formulasi masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh *sleeve gastrectomy dan Omentoplasty* hepar terhadap TGF- β pada tikus obesitas yang mengalami fibrosis hepar?
2. Bagaimana pengaruh *sleeve gastrectomy dan Omentoplasty* hepar terhadap *IL-10* pada tikus obesitas yang mengalami fibrosis hepar?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan dari formulasi masalah dalam penelitian ini maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk menganalisis pengaruh *Omentoplasty* dan *Sleeve gastrectomy* yang di lakukan pada tikus obese yang mengalami fibrosis hepar (dilihat dari ekspresi TGF- β).
2. Untuk menganalisis pengaruh *Omentoplasty* dan *Sleeve gastrectomy* yang di lakukan pada tikus obese yang mengalami fibrosis hepar (dilihat dari ekspresi IL-10).

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai sitokin proinflamasi dalam pasien obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

2. Penelitian ini diharapkan menjadi landasan penelitian selanjutnya untuk mencari apakah pemberian anti inflamasi atau obat-obatan pada pasien obesitas yang dilakukan *sleeve gastrectomy*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar sehingga pada masa depan didapatkan terapi yang tepat untuk pasien dengan kondisi obesitas dan fibrosis hepar yang dilakukan *sleeve gastrectomy* dan *omentoplasty* hepar.

1.4.3 Orisinalitas penelitian

Tabel 1.1 Orisinalitas Penelitian

Peneliti	Judul/Penerbit	Hasil	Perbedaan
Susantiningih dan Mustofa ¹³	Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas. Jurnal Kesehatan Unila	Ekspresi TNF- α di jaringan lemak meningkat pada obesitas dan berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin. TNF- α merusak sinyalasi insulin secara tidak langsung dan menyebabkan resistensi insulin di beberapa jaringan.	Menggunakan TGF-beta dan IL-10.
Muftuoglu <i>et.al.</i> ¹⁴	The role of <i>omentoplasty</i> in the surgical management of remnant cavity in hepatic cyst. Hpb	<i>Omentoplasty</i> efektif ketika digunakan sebagai metode pembedahan untuk kista hati	Menggunakan TGF-beta dan IL-10 dengan <i>sleeve gastrectomy</i> dan <i>Omentoplasty</i> hepar
Mousavi <i>et.al.</i> ⁹	Surgical treatment of hydatid cyst of the liver: drainage versus <i>omentoplasty</i> . Ann Hepatol Off J Mex Assoc Hepatol	<i>Omentoplasty</i> lebih baik dibandingkan dengan prosedur drainage untuk liver.	Menggunakan metode <i>omentoplasty</i> untuk hepar

Penelitian ini berbeda dari penelitian – penelitian sebelumnya karena belum ada penelitian mengenai efektivitas *sleeve gastrectomy* dan *omentoplasty* terhadap ekspresi TGF beta dan IL-10 pada tikus obesitas yang mengalami fibrosis hepar.