

DISERTASI

***SCAFFOLD NANOFIBER* KOMPOSIT *POLY-L LACTIC ACID*-KITOSAN BERSALUT HEPARIN SEBAGAI KANDIDAT BIOMATERIAL UNTUK PERBAIKAN DAN REKONSTRUKSI JARINGAN PEMBULUH DARAH**



Oleh :

NUR SETIAWAN SUROTO

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

***SCAFFOLD NANOFIBER* KOMPOSIT *POLY-L LACTIC ACID*-KITOSAN BERSALUT HEPARIN SEBAGAI KANDIDAT BIOMATERIAL UNTUK PERBAIKAN DAN REKONSTRUKSI JARINGAN PEMBULUH DARAH**



Oleh :

NUR SETIAWAN SUROTO

NIM. 011617017304

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

***SCAFFOLD NANOFIBER* KOMPOSIT *POLY-L LACTIC ACID*-KITOSAN BERSALUT HEPARIN SEBAGAI KANDIDAT BIOMATERIAL UNTUK PERBAIKAN DAN REKONSTRUKSI JARINGAN PEMBULUH DARAH**

Oleh :

**NUR SETIAWAN SUROTO
NIM. 011617017304**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

***SCAFFOLD NANOFIBER* KOMPOSIT *POLY-L LACTIC ACID*-KITOSAN BERSALUT
HEPARIN SEBAGAI KANDIDAT BIOMATERIAL UNTUK PERBAIKAN DAN
REKONSTRUKSI JARINGAN PEMBULUH DARAH**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Kelayakan**

Oleh:

**NUR SETIAWAN SUROTO
NIM. 011617017304**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

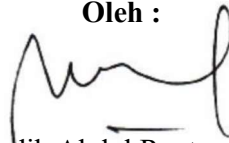
LEMBAR PENGESAHAN

SCAFFOLD NANOFIBER KOMPOSIT *POLY-L LACTIC ACID*-KITOSAN BERSALUT HEPARIN SEBAGAI KANDIDAT BIOMATERIAL UNTUK PERBAIKAN DAN REKONSTRUKSI JARINGAN PEMBULUH DARAH

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 11 OKTOBER 2022

Oleh :



Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., M.Sc
NIP. 195910 03198701 1 001

Ko-Promotor 1



Dr. Asra Al Fauzi, dr., SE., MM., SPBS(K), FICS, FACS, IFAANS
NIP. 19701001 200003 1 010

Ko-Promotor 2



Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes., S.Bio., CCD
NIP. 19750222 200912 2 001

LEMBAR PENGESAHAN

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai oleh
panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)**

Pada tanggal 14 Juni 2022

Panitia penguji :

Ketua : 1. Dr. Agus Turchan, dr., Sp.B.S.(K)

Anggota : 2. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., M.Sc

3. Dr. Asra Al Fauzi, dr., SE., MM., Sp.B.S.(K), FICS, FACS,
IFAANS

4. Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes., S.Bio., CCD

5. Prof. Dr. Sri Maliawan, dr., Sp.B.S.(K)., FICS

6. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si.

7. Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes

8. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tentang Panitia Pengujian Disertasi

Nomor : 4513/ UN3.1.1/DL/2022

Tanggal : 14 Juni 2022

HALAMAN PENYERTA ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Nur Setiawan Suroto, dr., Sp.B.S.(K)
NIM 011617017304
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Alamat / No. Telp : Griya Babatan Mukti XIII/19 blok L-15, Wiyung, Surabaya

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi ini adalah asli, benar-benar hasil karya saya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatasnamakan saya, serta bukan merupakan plagiat dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya.
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan mencantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan.
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 11 Oktober 2022



Nur Setiawan Suroto, dr., Sp.B.S.(K)
NIM. 011617017304

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan bagi kepada Allah SWT, atas segala rahmat Nya sehingga disertasi ini dapat terselesaikan. Disertasi ini dapat selesai tidak lepas dari dorongan, masukan, bimbingan dan koreksi dari Promotor, Ko Promotor dan Tim Penguji. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, saya ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh., M.Sc sebagai pembimbing akademik dan promotor saya, yang telah membimbing dengan tulus ikhlas, penuh pengertian, perhatian dan kesabaran, memberikan arahan, motivasi dan wawasan serta meluangkan waktu untuk berkonsultasi sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Dr. Asra Al Fauzi, dr., SE., MM., Sp.B.S.(K), FICS, FACS, IFAANS sebagai Ko Promotor 1 yang dengan penuh kesabaran dan pengertian memberikan saya bimbingan dan arahan, Beliau juga memberikan banyak bantuan, motivasi, dan dukungan dalam proses penelitian disertasi saya.
3. Dr. Prihartini Widiyanti, drg., M.Kes., S.Bio., CCD selaku Ko Promotor 2 yang telah yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan saya terkhususnya mengenai biomaterial, serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa Pendidikan.
4. Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Program Studi Ilmu kedokteran Klinik Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Dr. Joni Wahyudi, dr., Sp.B.S.(K), selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa Pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
7. Dr. Muhammad Arifin Parenrengi, dr., Sp.B.S.(K) selaku ketua Departemen/SMF Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh Pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Bedah Saraf serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa Pendidikan.
8. Prof. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga /RSUD Dr. Soetomo Surabaya sekaligus Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan dukungan sejak awal naskah usulan disertasi ini dapat diselesaikan.

9. Prof. Dr. H. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-KR, FINASIM selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo periode sebelumnya yang telah memberikan kesempatan untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh Pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kedokteran jenjang Doktor.
10. Seluruh senior, guru, sejawat dan saudara saya di Departemen Bedah Syaraf: Prof. Basoeke Wirjowidjojo, dr., Sp.B.S. (alm), Prof. Dr. Umar Kasan., dr SpBS (alm) Prof. H.M. Sajid Darmadipura, dr., Sp.B.S., Prof Dr.Hafid Bajamal.,drSpBS(K), Dr. Eko Agus Subagio, dr., Sp.B.S.(K), Dr. Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.B.S.(K), Dr. Muhammad Faris, dr., Sp.B.S.(K), Dr. Achmad Fahmi, dr., Sp.B.S.(K), Dr. Irwan Barlian Immadoel Haq, dr., Sp.B.S.(K), Heri Subianto, dr., Sp.B.S.(K), dan Pandu Wicaksono, dr., Sp.B.S., saya mengucapkan terima kasih atas ilmu, doa dan dukungannya. Begitu pula untuk saudara-saudara saya di Surabaya Neuroscience Institute antara lain Ananda Haris, dr., Sp.B.S., Zaky Bajamal, dr., Sp.B.S., dan Dwikoryanto, dr., Sp.B.S.;
11. Rasa terima kasih dan hormat setinggi-tingginya kepada ayah saya, Prof. Dr. Suroto., drSp.S(K), FAAN yang telah membesarkan saya dan memberikan panutan sejak usia dini hingga saat ini. Semoga orang tua saya selalu dalam lindungan Allah SWT.
12. Teruntuk ibu saya Umi Kalsum, dr. atas segala didikan, cinta dan kasihnya kepada saya sejak lahir hingga saat ini. Dengan doa dan dukungan dari beliau, saya dapat menyelesaikan disertasi ini.
13. Kepada istri saya tercinta, Nur Anita Amalia, dr. yang selalu memberikan dukungan kepada saya selama penulisan disertasi ini. Terima kasih untuk doa, toleransi, waktu, dan kesempatan yang diberikan kepada saya.
14. Kepada putra-putri saya Nisrina Kania Larasati, Adhyastha Aljunayd Setiawan, terima kasih untuk kesabaran dan dukungannya, sehingga saya terus semangat dalam menyelesaikan disertasi ini.
15. Kepada mertua saya, H. Abdul Malik dan Hj. Nur Aini, yang selalu mendoakan dan mendukung, saya sampaikan terima kasih yang mendalam dengan sangat tulus.
16. Terima kasih dan penghargaan juga saya sampaikan kepada saudara-saudara saya, Nur Setianto Suroto, ST, Nurjayanti Setyorini, SE, Nursanti Setianadewi, dr. Sp.N., yang selalu mendoakan, memberi dukungan, dan motivasi selama penulisan disertasi ini.
17. Kepada semua pihak yang belum dapat disebutkan satu persatu, saya mohon maaf yang sebesar besarnya. Untuk itu saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat pada semua pihak yang telah ikut terlibat memberikan dorongan, semangat dan doa restu selama saya menempuh pendidikan dari awal sampai selesainya disertasi ini.

Sebagai manusia tentunya tidak ada yang sempurna, untuk berbagai kesalahan dan kekurangan berkaitan dengan pelaksanaan pendidikan Program Studi Pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, maka dari lubuk hati yang terdalam saya mohon maaf yang sebesar-besarnya kepada Promotor, Ko-promotor, para dosen, semua staf administrasi, dan semua pihak. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat dalam pengembangan Ilmu Pengetahuan, terutama untuk penemuan kandidat biomaterial pada rekonstruksi dan perbaikan pembuluh darah penyakit karotid stenosis. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat Nya kepada kita semua. Saya menyadari bahwa disertasi ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan peneliti, untuk itu masukan dan saran yang bersifat membangun sangat diperlukan untuk menyempurnakan penelitian disertasi ini.

Surabaya, 13 September 2022

Penulis

RINGKASAN

***Scaffold Nanofiber* Komposit Poly-L Lactic Acid-Kitosan Bersalut Heparin Sebagai Kandidat Biomaterial Untuk Perbaikan Dan Rekonstruksi Jaringan Pembuluh Darah**

Nur Setiawan Suroto

Stroke merupakan penyebab disabilitas dan kematian yang tinggi di dunia. Berdasarkan diagnosis, prevalensi penderita *stroke* mencapai 713.783 jiwa di Indonesia (Kementrian Kesehatan RI, 2019). Terdapat 25% kasus *stroke* yang disebabkan iskemik pada arteri serebral besar akibat dari penyempitan arteri, dimana 85% kasus stenosis terletak pada arteri karotis (Radic, 2017).

Stenosis pada percabangan pembuluh darah karotis (*Carotid Stenosis*) adalah salah satu penyebab dari *stroke* infark. Tindakan klinis yang dilakukan untuk menangani stenosis arteri karotis adalah tindakan endovaskular dengan *Carotid Artery Stenting* (CAS) dan pembedahan dengan *Carotid Endarterectomy Artery* (CEA).

Penutupan arteri secara primer pada tindakan pembedahan *Carotid Endarterectomy* seringkali ditemui kendala penyempitan diameter arteri karotis pasca pembedahan. Penutupan dengan menggunakan *patch* angioplasty merupakan tindakan urgensi yang diperlukan untuk mengatasi kendala tersebut. Saat ini *patch angioplasty* yang banyak tersedia di pasaran adalah produk sintetis yang dilaporkan memiliki morbiditas pasca tindakan terkait penolakan jaringan, infeksi, maupun kesulitan dalam penjahitan saat prosedur. Kebutuhan biomaterial alternatif yang mampu memiliki sifat seperti matriks ekstraseluler dinilai perlu di eksplorasi untuk mendapatkan biomaterial yang mampu menyokong perbaikan pembuluh darah sekaligus mampu bersifat rekayasa jaringan melalui endotelialisasi.

Kombinasi material antara polimer sintetis dengan polimer natural, menjadi suatu rancangan biomaterial yang banyak dieksplorasi saat ini. Polimer natural bersifat meningkatkan biokompatibilitas, sedangkan polimer sintetis mempertahankan integritas struktur dari *scaffold* (Yao *et al.*, 2014). Penelitian ini bertujuan untuk membuat kandidat biomaterial berbahan PLLA-kitosan bersalut heparin untuk perbaikan dan rekonstruksi jaringan pembuluh darah dengan memodifikasi secara kimia, biofungsional dan morfologi.

Hipotesis penelitian ini adalah kandidat biomaterial dari PLLA-Chitosan-Heparin mempunyai keunggulan dan kemampuan rekayasa jaringan untuk perbaikan dan rekonstruksi pembuluh darah.

Hasil penelitian ini secara ringkas adalah kandidat biomaterial PLLA-kitosan-heparin mempunyai karakteristik morfologi yang dapat memfasilitasi perlekatan dan komunikasi antar sel, karakteristik mekanik yang mendekati arteri karotis, hemokompatibel, non-sitotoksik, mampu menyediakan adhesi sel progenitor endotel dan mampu memodulasi respon inflamasi. Modifikasi biofungsional untuk meningkatkan kemampuan rekayasa jaringannya dan perlu dilanjutkan ke tahap evaluasi biokompatibilitas yang lebih tinggi.

SUMMARY

Scaffold Nanofiber Poly-L Lactic Acid-Chitosan-Heparin as Biomaterial Candidate for Vascular Patch Angioplasty

Nur Setiawan Suroto

Stroke is the most common cause of disability and death worldwide. Stroke sufferers account for 713,783 persons in Indonesia, according to the diagnosis (Ministry of Health, 2019). Ischemia in major cerebral arteries due to stenosis is responsible for 25% of stroke cases, with the carotid artery accounting for 85% of stenosis incidences (Radic, 2017).

One of the leading causes of infarct stroke is carotid stenosis. Endovascular surgery with Carotid Artery Stenting (CAS) and surgery with Carotid Endarterectomy Artery (CEA) are two of the clinical methods used to treat carotid artery stenosis.

Postoperative narrowing of the carotid artery diameter is a common complication after primary arterial closure in Carotid Endarterectomy surgery. As a result, patch angioplasty is a standard treatment for these issues. However, most angioplasty patches now on the market are synthetic materials that might cause postoperative morbidity due to tissue rejection, infection, or suturing difficulties during the surgery. As a result, a material with extracellular matrix-like characteristics that can promote blood vessel repair while also allowing for tissue engineering via endothelialisation is desired.

A biomaterial design that combines synthetic and natural polymers is currently being investigated. Synthetic polymers retain the scaffold's structural integrity while natural polymers promote biocompatibility (Yao et al., 2014). By changing chemically, biofunctionally, and morphologically, this research hopes to develop a potential biomaterial constructed from heparin-coated PLLA-chitosan for vascular tissue repair and reconstruction.

This study's hypothesis is that the proposed biomaterial derived from PLLA-Chitosan-Heparin has better tissue engineering and repair capabilities for blood vessel repair and rebuilding.

In summary, the results of this work show that the proposed biomaterial PLLA Chitosan Heparin has strong physical properties and can modify the inflammatory response, however it requires additional biofunctional alterations to optimize its tissue engineering capabilities.

ABSTRACT

Scaffold Nanofiber Poly-L Lactic Acid-Chitosan-Heparin as Biomaterial Candidate for Tissue Engineering Vascular Patch

Background.

Stroke is the most common cause of disability and death worldwide. One of the leading causes of infarct stroke is carotid stenosis. Postoperative narrowing of the carotid artery diameter is a common complication after primary arterial closure in Carotid Endarterectomy surgery. A biomaterial design that combines synthetic and natural polymers is a promising strategy to patch the arterial closure. Synthetic polymers retain the scaffold's structural integrity while natural polymers promote biocompatibility.

Methods

Biomaterial was designed as a scaffold using Poly-L Lactic Acid (PLLA) as a base material with electrospinning process. Chitosan and heparin were added to increase the biocompatibility of the biomaterial. Characteristics of chemical, morphological, mechanical tensile strength, haemolysis, cytotoxicity, biofunctional in vitro and in vivo host tissue response were examined to study the biocompatibility of the proposed biomaterial.

Results

The electrospun PLLA-Chitosan immobilized with heparin has better characteristics compared with electrospun PLLA only. The fiber diameter decreases to a nanometer scale and the pore size decreases to become narrower resulting in a smoother surface, thereby might reduce the activation of blood coagulation and inflammation. The mechanical tensile strength characteristics match human carotid artery and have the potential for patch angioplasty application. The electrospun PLLA-Chitosan immobilized with Heparin was declared as non-haemolytic and non-cytotoxic. In vivo host tissue response has been shown to decrease pro-inflammatory cytokine expression. However, its response to endothelial progenitor cells still induces necrosis and cell adhesion is not better than electrospun composite without heparin immobilization.

Conclusions

This research showed that the proposed biomaterial PLLA Chitosan Heparin has strong physical properties and can modify the inflammatory response, however it requires additional biofunctional alterations to optimize its tissue engineering capabilities.

Keywords

Poly-L-lactic acid; Chitosan; Heparin; Electrospinning; Tissue engineering patch; vascular patch.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL LUAR	i
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENYERTA ORISINALITAS.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN	x
SUMMARY.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan umum	7
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 9
2.1 Patofisiologi Aterosklerosis	9
2.1.1 Disfungsi endotel.....	10
2.1.2 Infiltrasi LDL.....	11
2.1.3 Aktivasi endotel.....	12
2.1.4 Rekrutmen monosit dan pembentukan <i>foam cell</i>	13
2.1.5 Kontribusi VSMC.....	14
2.1.6 Inti nekrotik dan perkembangan plak aterosklerosis	15
2.2 Penutupan Pembuluh Darah Karotis	20
2.3 Respon Host Terhadap Kerusakan Jaringan	25
2.4 Reaksi Benda Asing (<i>Foreign Body Reaction</i>)	29
2.4.1 Polarisasi makrofag	32
2.4.2 Sitokin pro-inflamasi	34
2.5 Respon Imunitas Host Terhadap Biomaterial	38
2.6 <i>Tissue Engineering Patch</i> (TEP).....	40
2.7 Endotelium Pembuluh Darah	43
2.8 Mekanisme Endotelialisasi Biomaterial.....	46
2.9 Sel Punca Darah Perifer	50
2.10 Sel Progenitor Endotel	52
2.10.1 Deteksi EPC	54
2.10.2 EPC dalam rekayasa jaringan.....	56
2.11 Fabrikasi <i>Scaffold</i>	56
2.11.1 <i>Poly-l lactic acid</i>	56
2.11.2 Kitosan	58

2.11.3 Heparin.....	60
2.11.4 <i>Scaffold nanofiber</i>	62
2.11.5 <i>Electrospinning</i>	62
2.12 Karakterisasi Sampel <i>In-vitro</i>	64
2.12.1 <i>Fourier transform infrared</i> (FTIR)	64
2.12.2 <i>Scanning electron microscope</i> (SEM)	66
2.12.3 <i>Tensile strength</i> (kuat tarik)	67
2.12.4 Hemokompatibilitas	69
2.12.5 Sitotoksitas melalui 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) 2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) <i>Assay</i>	71
2.12.6 Pewarnaan imunositokimia	72
2.12.7 Pewarnaan imunohistokimia	75
2.12.8 Proses pembacaan gambar oleh <i>ImageJ</i>	76
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	78
3.1 Kerangka Konseptual	78
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	79
3.3 Hipotesis Penelitian.....	80
BAB 4 METODE DAN MATERI PENELITIAN.....	82
4.1 Sintesis <i>Scaffold Nanofiber</i> Kandidat Rekayasa Jaringan pada Graft Pembuluh Darah.....	82
4.1.1 Pembuatan larutan polimer	82
4.1.2 Pembuatan nanofiber melalui	84
4.1.3 Penyalutan atau imobilisasi dengan heparin.....	84
4.2 Penelitian Karakterisasi Scaffold (Tahap Pertama)	85
4.2.1 Jenis rancangan penelitian	85
4.2.2 Unit eksperimen, replikasi dan randomisasi.....	85
4.2.3 Variabel penelitian.....	86
4.2.4 Prosedur karakterisasi.....	89
4.2.5 Teknik analisis data	94
4.2.6 Kerangka operasional	94
4.3 Penelitian <i>In-vitro</i> (Tahap Kedua)	95
4.3.1 Jenis rancangan penelitian	95
4.3.2 Unit eksperimen, replikasi dan randomisasi.....	95
4.3.3 Variabel penelitian.....	96
4.3.4 Prosedur karakterisasi.....	98
4.3.5 Teknik analisis data	100
4.3.6 Kerangka operasional	101
4.4 Penelitian <i>In-vivo</i> (Tahap Ketiga)	101
4.4.1 Jenis rancangan penelitian	101
4.4.2 Unit eksperimen, replikasi dan randomisasi.....	102
4.4.3 Variabel penelitian.....	103
4.4.4 Prosedur penelitian	104
4.4.5 Teknik analisis data	106
4.4.6 Kerangka operasional	106
4.5 Kerangka Operasional	107
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	110
4.6.1 Lokasi	110
4.6.2 Waktu penelitian.....	111

4.7 Etika Penelitian	113
----------------------------	-----

DAFTAR ISI

BAB 5 HASIL PENELITIAN	114
-------------------------------------	------------

5.1 Hasil Sintesis <i>Scaffold Nanofiber Poly-L Lactic Acid</i> -Kitosan Bersalut Heparin.....	114
5.2 Hasil Karakterisasi <i>Scaffold</i> (Tahap Pertama)	116
5.2.1 Gugus fungsi (FTIR)	116
5.2.2 Morfologi.....	120
5.2.3 <i>Tensile strength</i>	128
5.2.4 Hemolisis.....	134
5.2.5 Sitotoksitas dengan uji	138
5.3 Hasil Penelitian <i>In-vitro</i> (Tahap Kedua)	140
5.3.1 Hasil pengukuran apoptosis - nekrosis kultur sel EPC setelah terpapar dengan scaffold kandidat biomaterial.....	142
5.3.2 Hasil evaluasi adhesi kultur sel EPC setelah di-seeding pada.....	149
5.4 Hasil Penelitian <i>In-vivo</i> (Tahap Ketiga).....	157
5.4.1 Pelaksanaan perlakuan pada hewan coba	158
5.4.2 Pemeriksaan mikroskopis preparat jaringan intramuscular hewan coba.....	159
5.4.3 Hasil perhitungan ekspresi sitokin IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada jaringan <i>intramuscular</i> yang terpapar dengan <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	161

BAB 6 PEMBAHASAN	172
-------------------------------	------------

6.1 Pembahasan.....	173
6.1.1 Karakterisasi <i>scaffold</i>	173
6.1.2 Karakterisasi Biomaterial secara <i>In Vitro</i>	191
6.1.3 Perbedaan Ekspresi Sitokin Pro Inflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada jaringan intramuscular yang terpapar dengan kandidat biomaterial scaffold nanofiber PLLA, komposit PLLA-kitosan dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin.....	200
6.2 Temuan Baru	213
6.3 Implikasi Hasil	214
6.4 Keterbatasan	215

BAB 7 PENUTUP.....	216
---------------------------	------------

7.1 Kesimpulan	216
7.2 Saran.....	218

DAFTAR PUSTAKA	219
-----------------------------	------------

LAMPIRAN.....	243
----------------------	------------

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Mediator kimiawi utama fase inflamasi	27
Tabel 2.2	Indeks hemolisis material.....	71
Tabel 4.1	Definisi operasional karakterisasi <i>scaffold nanofiber</i>	89
Tabel 4.2	Definisi operasional karakterisasi <i>in-vitro</i>	98
Tabel 4.3	Definisi operasional <i>in-vivo</i>	104
Tabel 4.4	Waktu penelitian	111
Tabel 5.1	Variasi komposisi <i>scaffold nanofiber</i> berdasarkan rasio volume larutan <i>electrospinning</i>	115
Tabel 5.2	Data hasil uji FTIR	120
Tabel 5.3	Deskripsi hasil pengukuran diameter fiber <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan , dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin.....	122
Tabel 5.4	Hasil uji beda dengan Kruskal-Wallis diameter fiber pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	123
Tabel 5.5	Hasil uji beda (<i>post hoc</i>) diameter fiber pada <i>scaffold</i> PLLA (K), PLLA-kitosan (P1), dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode Mann-Whitney	124
Tabel 5.6	Deskripsi hasil pengukuran pori <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, PLLA-kitosan, dan PLLA-kitosan bersalut heparin	125
Tabel 5.7	Hasil uji beda ukuran pori pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode Kruskal-Wallis	126
Tabel 5.8	Hasil uji beda ukuran pori pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode Mann-Whitney	127
Tabel 5.9	Deskripsi hasil UTS <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, Komposit PLLA-kitosan dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	129
Tabel 5.10	Hasil Uji ANOVA pada data uji tarik	131
Tabel 5.11	Hasil uji <i>post hoc</i> nilai UTS pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode LSD	131
Tabel 5.12	Deskripsi hasil elongasi <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	132
Tabel 5.13	Deskripsi hasil persentase hemolisis <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin setelah terpapar eritrosit	135
Tabel 5.14	Deskripsi hasil persentase viabilitas sel fibroblas setelah terpapar kelompok sampel <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin.....	138
Tabel 5.15	Deskripsi nilai rerata kelompok kontrol dan perlakuan pada pewarnaan dengan menggunakan <i>Annexin-V</i> dan PI	145
Tabel 5.16	Hasil Uji ANOVA pada data apoptosis sel dengan pewarnaan <i>Annexin-V</i>	146

Tabel 5.17 Hasil uji <i>post hoc</i> evaluasi apoptosis <i>scaffold</i> PLLA (K), PLLA-kitosan (P1), dan PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode <i>ramhane</i>	148
Tabel 5.18 Hasil uji beda dengan Kruskal-Wallis nekrosis pewarnaan PI pada <i>scaffold</i> PLLA (K), PLLA-kitosan (P1), dan PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	148
Tabel 5.19 Hasil uji beda evaluasi nekrosis (pewarnaan PI) dengan Mann-Whitney pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	148
Tabel 5.20 Deskripsi nilai rerata kelompok kontrol dan perlakuan pada pewarnaan sel dengan menggunakan antibodi CD31 dan vWF.....	153
Tabel 5.21 Hasil uji beda dengan Kruskal-Wallis pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan menggunakan antibodi CD31 dan vWF.....	155
Tabel 5.22 Hasil uji beda dengan Mann-Whitney terhadap antibodi CD31 dan vWF pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	156
Tabel 5.23 Uji normalitas Saphiro-Wilk terhadap data hasil ekspresi sitokin IL-1 β , IL-6, dan TNF- α	161
Tabel 5.24 Nilai median dan rerata ekspresi IL-1 β pada kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	162
Tabel 5.25 Hasil uji one way Anova pada pemeriksaan IL-1 β	164
Tabel 5.26 Hasil uji <i>post hoc</i> ekspresi IL-1 β pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode LSD	165
Tabel 5.27 Nilai median dan rerata ekspresi IL-6 pada kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	166
Tabel 5.28 Hasil uji one way ANOVA pada pemeriksaan IL-6.....	167
Tabel 5.29 Hasil uji <i>post hoc</i> ekspresi IL-6 pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan Komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode LSD	168
Tabel 5.30 Nilai median dan rerata ekspresi TNF- α pada kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2).....	169
Tabel 5.31 Hasil uji <i>one way</i> ANOVA pada pemeriksaan TNF- α	170
Tabel 5.32 Hasil uji <i>post hoc</i> ekspresi TNF- α pada <i>scaffold</i> PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) dengan metode LSD	171

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patofisiologi Aterosklerosis di Percabangan Pembuluh Darah	10
Gambar 2.2	Pembengkakan pada leher akibat infeksi (kiri) dan intra-operasi pengeluaran lesi pasien dengan komplikasi infeksi	25
Gambar 2.3	Respon <i>host</i> terhadap kerusakan jaringan dan sel yang berperan ..	25
Gambar 2.4	Mekanisme reaksi benda asing pada biomaterial	32
Gambar 2.5	Ilustrasi polarisasi makrofag.....	33
Gambar 2.6	Skema pengaruh diameter pori terhadap interaksi sel	42
Gambar 2.7	Sel endotel <i>monolayer</i> dengan <i>immunostaining</i>	43
Gambar 2.8	Peran sel endotel dalam mengatur thrombogenesis.....	44
Gambar 2.9	Mekanisme endotelialisasi <i>in-vitro</i> melalui <i>seeding cell</i>	47
Gambar 2.10	Mekanisme endotelialisasi pertumbuhan transanatomotik secara <i>in-situ</i>	48
Gambar 2.11	Mekanisme endotelialisasi transmural kapilarisasi secara <i>in-situ</i> ..	48
Gambar 2.12	Mekanisme fallout endothelialization secara <i>in-situ</i>	50
Gambar 2.13	Skema diferensiasi hemangioblas dengan marker karakterisasi.....	52
Gambar 2.14	Ilustrasi penempatan EPC pada lokasi target (EPC <i>homing</i>)	53
Gambar 2.15	Morfologi EPC.....	55
Gambar 2.16	Perbedaan struktur kimia PDLA dan PLLA.....	56
Gambar 2.17	Siklus biodegradasi PGA, PLA dan enansiomernya (PLLA, PDLA).....	57
Gambar 2.18	Struktur kimia rantai kitosan	58
Gambar 2.19	Skema disakarida berulang mayor dan minor dalam heparin.....	60
Gambar 2.20	Ilustrasi pengaruh heparin - <i>binding growth factor</i> terhadap aktivitas <i>signalling</i> sel endotel	61
Gambar 2.21	Morfologi <i>nanofiber</i> menggunakan SEM.....	62
Gambar 2.22	Skema proses <i>electrospinning</i>	63
Gambar 2.23	Formasi <i>taylor cone</i>	64
Gambar 2.24	Skema FTIR.....	65
Gambar 2.25	Hasil FTIR (a) PLLA, (b) PLLA <i>coating</i> kitosan/heparin	66
Gambar 2.26	Hasil uji morfologi (Skema SEM).....	67
Gambar 2.27	Ilustrasi Kurva <i>Stress-Strain</i>	69
Gambar 2.28	Reduksi MTT Menjadi Formazan	71
Gambar 2.29	Ilustrasi ikatan <i>Annexin-V</i>	73
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	78
Gambar 4.1	Rancangan penelitian <i>in-vitro</i> tahap pertama	85
Gambar 4.2	Preparasi sampel dipotong menjadi bentuk <i>dog bone</i>	90
Gambar 4.3	Kerangka operasional karakterisasi <i>scaffold nanofiber</i> penelitian tahap pertama.....	94
Gambar 4.4	Rancangan penelitian <i>in-vitro</i> tahap kedua	95
Gambar 4.5	Kerangka operasional penelitian <i>in-vitro</i> tahap kedua	101
Gambar 4.6	Kerangka operasional penelitian <i>in-vivo</i> tahap ketiga.....	106
Gambar 4.7	Kerangka operasional tahap pertama sampai ketiga	107
Gambar 5.1	Pembuatan <i>scaffold nanofiber</i> menggunakan <i>electrospinning</i>	114
Gambar 5.2	Prototipe <i>scaffold nanofiber</i> PLLA-kitosan bersalut heparin.....	115
Gambar 5.3	Hasil spektra FTIR <i>scaffold nanofiber</i> PLLA	116

Gambar 5.4	Hasil spektra FTIR <i>scaffold nanofiber</i> komposit PLLA-kitosan .	117
Gambar 5.5	Hasil spektra FTIR <i>scaffold nanofiber</i> komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	118
Gambar 5.6	Gabungan spektra pita absorbansi dari ketiga kelompok variasi sampel.....	119
Gambar 5.7	Hasil morfologi SEM pada <i>scaffold nanofiber</i> : A,B) PLLA, C,D) Komposit PLLA-kitosan, dan E,F) Komposit PLLA-kitosan-heparin dengan perbesaran 1.000x (A,C,E) dan 5.000x (B,D,F) dengan pengamatan secara <i>axial</i>	121
Gambar 5.8	Grafik perbandingan nilai rerata diameter fiber <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	123
Gambar 5.9	Grafik perbandingan nilai rerata diameter pori <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	125
Gambar 5.10	Grafik perbandingan nilai rerata hasil pengukutan UTS <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin	130
Gambar 5.11	Grafik perbandingan nilai rerata persentase elongasi <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, PLLA-kitosan, dan PLLA-kitosan bersalut heparin	133
Gambar 5.12	Grafik perbandingan nilai rerata hasil pengukuran persentase hemolisis <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin.....	137
Gambar 5.13	Grafik perbandingan nilai rerata viabilitas sel fibroblast setelah terpapar <i>scaffold nanofiber</i> PLLA, komposit PLLA-kitosan, dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin.....	139
Gambar 5.14	Pewarnaan kultur sel dengan antibodi CD31 menggunakan mikroskop fluorescence konfokal laser (perbesaran 400x) dengan teknik pencitraan	141
Gambar 5.15	Pewarnaan sel dengan antibodi vWF menggunakan mikroskop fluorescence konfokal laser (perbesaran 400x) dengan teknik pencitraan	141
Gambar 5.16	Hasil besaran ekspresi intensitas fluoresensi antibodi terhadap CD31 dan vWF pada kultur EPC	142
Gambar 5.17	Hasil pencitraan dengan pewarnaan <i>Annexin-V</i> dan PI pada pengamatan: A) kelompok tanpa biomaterial; B) PLLA (K); C) komposit PLLA-kitosan (P1); D) komposit PLLA-kitosan-heparin (P2) menggunakan mikroskop konfokal dengan perbesaran 400x	144
Gambar 5.18	Grafik perbandingan nilai rerata hasil pengukuran intensitas fluorescence pewarnaan <i>Annexin-V</i> dan PI pada EPC setelah terpapar <i>scaffold nanofiber</i> kandidat biomaterial.....	146
Gambar 5.19	Hasil pencitraan dengan pewarnaan CD31 pada pengamatan: A) PLLA (K); B) komposit PLLA-kitosan (P1); C) komposit PLLA-kitosan-heparin (P2) setelah di- <i>seeding</i> EPC selama 10 hari, menggunakan mikroskop konfokal dengan perbesaran 400x	151
Gambar 5.20	Hasil pencitraan dengan pewarnaan vWF pada pengamatan: A) PLLA (K); B) komposit PLLA-kitosan (P1); C) komposit PLLA-	

	kitosan-heparin (P2) setelah di- <i>seeding</i> EPC selama 10 hari, menggunakan mikroskop konfokal dengan perbesaran 400x	152
Gambar 5.21	Grafik perbandingan nilai rerata intensitas fluorescence pewarnaan antibodi CD31 dan vWF pada <i>scaffold nanofiber</i> kandidat biomaterial yang teradhesi sel EPC	154
Gambar 5.22	Prosedur implantasi secara intramuscular pada hewan coba	159
Gambar 5.23	Gambaran mikroskopis preparat yang diwarnai dengan hematoksilin dan eosin (HE) pada jaringan intramuscular tikus. Perbesaran 100x dan 400x; Mikroskop Cahaya Olympus	159
Gambar 5.24	Gambaran mikroskopis preparat yang diwarnai dengan masson's trichrome (MT) pada jaringan intramuscular tikus. Perbesaran 400x; 100x dan 400x; Mikroskop Cahaya Olympus	160
Gambar 5.25	Gambaran mikroskopis ekspresi IL-1 β pada pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi IL-1 β (warna coklat kromogen) pada jaringan intramuscular tikus diantara kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) pada perlakuan 14 hari	162
Gambar 5.26	Grafik perbandingan nilai rerata dari ekspresi IL-1 β antara kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2)	163
Gambar 5.27	Gambaran mikroskopis ekspresi IL-6 pada pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi IL-6 (warna coklat kromogen) pada jaringan intramuscular tikus	165
Gambar 5.28	Grafik perbandingan nilai rerata dari ekspresi IL-6 antara kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA- kitosan bersalut heparin (P2)	166
Gambar 5.29	Gambaran mikroskopis ekspresi TNF- α pada pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi TNF- α (warna coklat kromogen) pada jaringan intramuscular tikus diantara kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2) pada perlakuan 14 hari	169
Gambar 5.30	Grafik perbandingan nilai rerata dari ekspresi TNF- α antara kelompok PLLA (K), komposit PLLA-kitosan (P1), dan komposit PLLA-kitosan bersalut heparin (P2)	170

DAFTAR SINGKATAN

Ab	antibodi
ABC	<i>Avidin-Biotin-Complex</i>
ACUC	<i>Animal Care and Use Committee</i>
ADP	<i>adenosine diphosphate</i>
Ag	antigen
ALK1	aktivin <i>A receptor-like</i> tipe 1
APC	<i>antigen presenting cells</i>
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
AT	Anti-thrombin
BATAN	Badan Tenaga Nuklir Nasional
bFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
BHK	<i>Baby Hamster Kidney</i>
CAS	<i>Carotid Artery Stenting</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CEA	<i>Carotid Endarterectomy Artery</i>
COX	<i>cyclooxygenase</i>
CREST	<i>Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial</i>
DAMP	<i>danger-associated molecular pattern</i>
DD	Derajat deasetilasi
DIC	<i>Differential interference contrast</i>
EC	<i>Endothelial Cell</i>
ECM	<i>Extra Cellular Matrix</i>
EDTA	<i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid di-potasium salt</i>
EPC	Sel Progenitor Endotel
EPCR	<i>Endothelial Protein Coupled Receptor</i>
ePTFE	<i>expanded polytetrafluoroethylene</i>
FBGC	<i>foreign body giant cell</i>
FBR	<i>foreign body reaction</i>
FcγRI	Fc reseptor gamma I
FDA	Food and Drug Administration
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FTIC	<i>Fluorescence isothiocyanate</i>
fMLP	<i>f-met-leu-phe-aktivasi</i>
FS	Titik fraktur
FST	Fakultas Sains dan Teknologi
FTIR	Fourier Transform Infrared
GM-CSF	<i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>
HE	Hematoksilin dan eosin
HIT	<i>Heparin-induced thrombocytopenia</i>
HSC	<i>hematopoietic stem cell</i>
HSP-60	<i>protein heat-shock</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
ICC	<i>Immunocytochemistry</i>
IdoA	<i>L-iduronic acid</i>

IFN	Interferon
IHK	imunohistokimia
IL	Interleukin
ISO	<i>International Organization of Standardization</i>
ITD	<i>Institute of Tropical Disease</i>
ITS	Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya
KEPK	Komisi Etik dan Penelitian Kesehatan
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
LP	Lapang pandang
LPD	Lembar pengumpul data
LPS	lipopolisakarida
LSIH	Laboratorium Sentral dan Ilmu Hayati
LTB4	<i>Leukotriene B4</i>
MCP-1	monosit <i>chemoattractant protein 1</i>
M-CSF	<i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
MMP	<i>matrix metalloproteinase</i>
MT	<i>Masson's Trichrome</i>
MTT	<i>3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) 2,5-diphenyl tetrazolium bromide</i>
NF-kB	<i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NLRP3	<i>NLR family pyrin domain containing 3</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
OD	<i>Optical density</i>
PAF	<i>Plateled activating factor</i>
PAI	<i>plasminogen activator inhibitor</i>
PAIR	Pusat Aplikasi Isotop dan Radiasi
PAMP	<i>pathogen-associated molecular pattern</i>
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PDGF	<i>Plateled Derived Growth Factor</i>
PDLA	<i>Poly-D-Lactic Acid</i>
PECAM-1	<i>Plateled endothelial cell adhesion molecule-1</i>
PF4	<i>Plateled factor 4</i>
PFA	<i>paraformaldehyde</i>
PG	prostaglandin
PGA	<i>Poly Glycolic Acid</i>
PGES	PGE2 sintase
PI	propidium iodide
PLA	<i>Poly Lactic Acid</i>
PLLA	<i>Poly-L-Lactic Acid</i>
PRR	<i>pattern recognition receptors</i>
PS	fosfolipid fosfatidilserin
PGSL-1	<i>P-selectin glycoprotein ligand-1</i>
PUSVETMA	Pusat Veteriner Farma
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscope</i>
sLea	<i>Sialyl Lewis A</i>

sLex	<i>Sialyl lewis C</i>
SMC	<i>Smooth Muscle Cell</i>
SR-B1	<i>reseptor scavenger B1</i>
SSRE	<i>Shear stress response element</i>
TEP	<i>Tissue Engineering Patch</i>
TF	<i>tissue factor</i>
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
Th	<i>T-helper</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
tPA	<i>tissue plasminogen activator</i>
TS	<i>Tensile strength</i>
UTS	<i>Ultimate tensile strength</i>
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	<i>vascular endothelial growth factor receptor</i>
VSMC	<i>vascular smooth muscle cell</i>
vWF	<i>Von Willebrand Factor</i>
WSS	<i>Wall Shear Stress</i>
YS	<i>Yield Strength</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Kelaikan Etik	243
Lampiran 2. Bukti publikasi jurnal.....	245
Lampiran 3. Dokumentasi penelitian - Proses sintesis <i>scaffold nanofiber</i>	255
Lampiran 4. Dokumentasi penelitian - Kultur sel dan <i>seeding</i>	256
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian - <i>in vivo</i>	258
Lampiran 6. Hasil Pengukuran Diameter Fiber dan Pori	259
Lampiran 7. Hasil Pengujian MTT <i>Assay</i>	263
Lampiran 8. Hasil analisis statistika karakterisasi <i>scaffold</i> tahap pertama	264
Lampiran 9. <i>Datasheet</i> reagen antibodi primer vWF	285
Lampiran 10. <i>Datasheet</i> reagen antibodi primer CD31	286
Lampiran 11. <i>Datasheet</i> antibodi <i>Annexin-V - FITC</i>	287
Lampiran 12. <i>Datasheet</i> antibodi <i>mouse anti-rabbit IgG-FITC</i> (Antibodi sekunder)	288
Lampiran 13. <i>Datasheet</i> human VEGF-165 <i>Recombinant Protein (Growth Factor)</i>	289
Lampiran 14. <i>Datasheet</i> human IGF-I <i>Recombinant Protein (Growth Factor)</i>	290