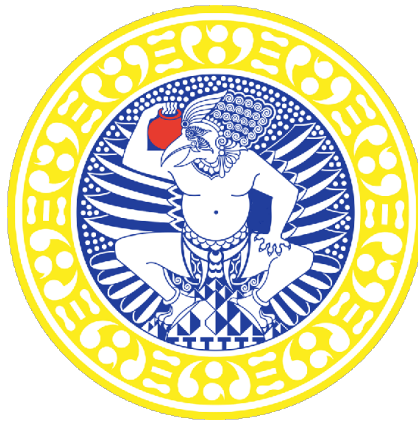


**PENGARUH INDUKSI hUCMSCs TERHADAP
EKSPRESI KOLAGEN TIPE 1 PADA IMPLAN GIGI
MODEL OSTEOPOROSIS DAN DIABETES MELITUS**

SKRIPSI



Oleh:

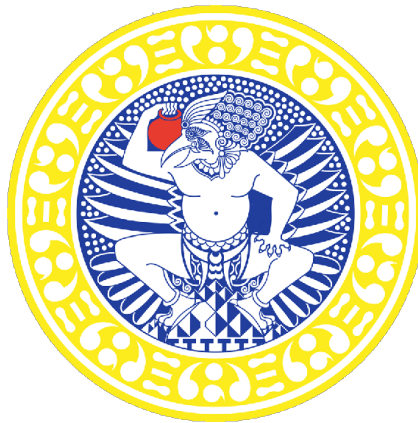
ALVIN PHEN

NIM: 021911133114

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH INDUKSI hUCMSCs TERHADAP
EKSPRESI KOLAGEN TIPE 1 PADA IMPLAN GIGI
MODEL OSTEOPOROSIS DAN DIABETES MELITUS**

SKRIPSI



Oleh:

ALVIN PHEN

NIM: 021911133114

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH INDUKSI hUCMSCs TERHADAP
EKSPRESI KOLAGEN TIPE 1 PADA IMPLAN GIGI
MODEL OSTEOPOROSIS DAN DIABETES MELITUS**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Airlangga Surabaya**

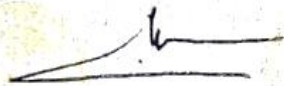
Oleh:

ALVIN PHEN

NIM: 021911133114

Menyetujui,

Pembimbing Utama



**Prof. Dr. Nike Hendriantini,
drg., M.Kes., Sp.Prost(K)**

NIP. 195910061986012001

Pembimbing Serta



**Bambang Agustono, drg.,
M.Kes., Sp.Prost(K)**

NIP. 196308271989031002

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 5 Januari 2023

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

1. Dr. Michael Josef K.K, drg., M.Kes., Sp.Pros(K)
(Ketua Penguji)
2. Prof. Dr. Nike Hendrijantini, drg., M.Kes., Sp.Pros(K)
(Pembimbing Utama)
3. Bambang Agustono, drg., M. Kes., Sp.Pros(K)
(Pembimbing Serta)
4. Harly Prabowo, drg., M.Sc., PhD., Sp.Pros(K)
(Anggota Penguji)
5. Karina Mundiratri, drg., Sp.Pros
(Anggota Penguji)

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Alvin Phen

NIM : 021911133114

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

**PENGARUH INDUKSI hUCMSCs TERHADAP EKSPRESI KOLAGEN TIPE
1 PADA IMPLAN GIGI MODEL OSTEOPOROSIS DAN DIABETES
MELITUS**

Apabila terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 5 Januari 2023



Alvin Phen
NIM. 021911133114

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih karunia-Nya, skripsi yang berjudul **“Pengaruh Induksi hUCMSCs terhadap Ekspresi Kolagen Tipe 1 pada Implan Gigi Model Osteoporosis dan Diabetes Melitus”** ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes., M.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2020-2025 yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menempuh pendidikan Strata 1 di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga
2. Prof. Dr. Nike Hendrijantini, drg., M.Kes., Sp.Pros(K) selaku ketua departemen prostodonsia sekaligus pembimbing utama yang telah memberikan kesempatan serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penelitian ini dari awal hingga akhir penyusunan skripsi.
3. Bambang Agustono, drg., M. Kes., Sp.Pros(K) selaku pembimbing serta yang telah banyak membimbing, mengarahkan, serta memberikan saran, nasihat, masukan, dan evaluasi dalam proses penyusunan skripsi.
4. Dr. Michael Josef K.K, drg., M.Kes., Sp.Pros(K) selaku ketua penguji skripsi, serta Harly Prabowo, drg., M.Sc., PhD., Sp.Pros(K) dan Karina Mundiratri, drg., Sp.Pros selaku anggota penguji skripsi yang telah memberikan saran, nasihat, masukan dan arahan yang membangun untuk kesempurnaan skripsi ini.

5. Dr. Mefina Kuntjoro, drg., M.Kes., Sp.Pros(K) selaku pembimbing khusus yang turut membimbing, mengarahkan, dan membantu penulis selama proses penelitian dan penyusunan skripsi.
6. Seluruh staff dosen dan administrasi Departemen Prostodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga atas bantuan dan dukungan dalam pengerjaan skripsi.
7. Keluarga tercinta (Rusmin Phen, Hui Cian, Daniel Hansel Phen, dan Alicia Angelina Phen) yang selalu mendoakan serta memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis dalam pengerjaan skripsi ini.
8. Anisa Catteleya, Husniya Juwita Farha, dan Mayang Aziza Hanif Ardianto Aziza, teman-teman satu penelitian yang telah mendukung dan membantu penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi.
9. Sahabat-sahabat yang telah memberikan semangat, motivasi, dan dukungan selama proses penyusunan skripsi.
10. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung dalam skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari seluruh pihak. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca serta memberikan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan.

Surabaya, 5 Januari 2023

Penulis

RINGKASAN

Osteoporosis adalah sebuah penyakit sistemik skeletal yang memperburuk kekuatan dan mikroarsitektur tulang. Diabetes melitus adalah sebuah kelainan metabolik yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia. Kedua penyakit ini berdampak buruk pada keberhasilan perawatan implan gigi. *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs) adalah sel punca mesenkimal yang memiliki aktivitas osteogenik dan berpotensi untuk meningkatkan produksi kolagen tipe 1. Maka, pemberian hUCMSCs saat pemasangan implan gigi dapat mendukung keberhasilan perawatan implan gigi. **Tujuan:** Mengetahui apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis dan diabetes melitus. **Metode:** Studi *true experimental* dengan rancangan *randomized post test only control group design*. Sampel adalah 30 tikus Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok (kontrol negatif, kontrol diabetes, perlakuan hUCMSCs diabetes, kontrol osteoporosis, dan perlakuan hUCMSCs osteoporosis) dan diamati 4 minggu pasca pemasangan implan. Spesimen kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia untuk mengamati ekspresi kolagen tipe 1 berdasarkan indeks *Remmele*. Lalu, data hasil penelitian dianalisis dengan uji *Oneway Anova*. **Hasil:** Ekspresi kolagen tipe 1 pada kelompok perlakuan hUCMSCs osteoporosis lebih tinggi dari kelompok kontrol osteoporosis ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan signifikan di antara kelompok perlakuan hUCMSCs diabetes dan kelompok kontrol diabetes. **Kesimpulan:** Induksi hUCMSCs meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis, namun tidak di model diabetes melitus.

ABSTRACT

**THE EFFECT OF hUCMSCs INDUCTION ON THE EXPRESSION OF
TYPE 1 COLLAGEN IN DENTAL IMPLANTS ON OSTEOPOROTIC AND
DIABETES MELLITUS ANIMAL MODELS**

Background: Osteoporosis is a systemic skeletal disease which negatively affects bone strength and micro-architecture. 34.8% of post-menopausal women globally have osteoporosis. Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by a hyperglycemic condition. Around 1 out of 11 adults globally have type 2 diabetes and 75% of them live in developing countries like Indonesia. Both diseases negatively impact the success rate of dental implant treatments. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUCMSCs) is a mesenchymal stem cell with osteogenic activities and could potentially increase production of type 1 collagen. Thus, injection of hUCMSCs during placement of dental implant could support the success of treatment. **Purpose:** Identify if hUCMSCs induction could increase the expression of type 1 collagen in dental implants on osteoporotic and diabetes mellitus models. **Methods:** True experimental study with randomized post test only control group design. The samples used were 30 Wistar rats, divided into 5 groups (control, diabetic control, diabetic induced by hUCMSCs, osteoporotic control, and osteoporotic induced by hUCMSCs) and observed 4 weeks post-implant placement. Specimens were stained with immunohistochemistry to observe the expression of type 1 collagen using Remmele index. The data were analyzed using Oneway Anova test. **Result:** Type 1 collagen expression was higher in osteoporotic induced by hUCMSCs group compared to osteoporotic control group ($p < 0,05$). There was no significant difference between diabetic induced by hUCMSCs group and diabetic control group. **Conclusion:** Induction of hUCMSCs increases expression of type 1 collagen in dental implants on osteoporotic animal models, but not on diabetic animal models.

Keywords: osteoporosis, diabetes mellitus, dental implant, type 1 collagen, Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUCMSCs)

ABSTRAK

PENGARUH INDUKSI hUCMSCs TERHADAP EKSPRESI KOLAGEN TIPE 1 PADA IMPLAN GIGI MODEL OSTEOPOROSIS DAN DIABETES MELITUS

Latar Belakang: Osteoporosis adalah sebuah penyakit sistemik skeletal yang memperburuk kekuatan dan mikroarsitektur tulang. Di seluruh dunia, 34,8% wanita *post-menopausal* mengalami osteoporosis. Diabetes melitus adalah sebuah kelainan metabolik yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia. Sekitar 1 dari 11 orang dewasa di seluruh dunia memiliki diabetes melitus tipe 2 dan 75% penderita tinggal di negara berkembang seperti Indonesia. Kedua penyakit ini berdampak buruk pada keberhasilan perawatan implan gigi. *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs) adalah sel punca mesenkimal yang memiliki aktivitas osteogenik dan berpotensi untuk meningkatkan produksi kolagen tipe 1. Maka, pemberian hUCMSCs saat pemasangan implan gigi dapat mendukung keberhasilan perawatan. **Tujuan:** Mengetahui apakah induksi hUCMSCs dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis dan diabetes melitus. **Metode:** Studi *true experimental* dengan rancangan *randomized post test only control group design*. Sampel adalah 30 tikus Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok (kontrol negatif, kontrol diabetes, perlakuan hUCMSCs diabetes, kontrol osteoporosis, dan perlakuan hUCMSCs osteoporosis) dan diamati 4 minggu pasca pemasangan implan. Spesimen kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia untuk mengamati ekspresi kolagen tipe 1 berdasarkan indeks *Remmele*. Lalu, data hasil penelitian dianalisis dengan uji *Oneway Anova*. **Hasil:** Ekspresi kolagen tipe 1 pada kelompok perlakuan hUCMSCs osteoporosis lebih tinggi dari kelompok kontrol osteoporosis ($p < 0,05$). Tidak terdapat perbedaan signifikan di antara kelompok perlakuan hUCMSCs diabetes dan kelompok kontrol diabetes. **Simpulan:** Induksi hUCMSCs meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada implan gigi di model osteoporosis, namun tidak di model diabetes melitus.

Kata kunci: osteoporosis, diabetes melitus, implan gigi, kolagen tipe 1, *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (hUCMSCs).

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
RINGKASAN	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
 BAB 1 : 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 2 : TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Osteoporosis	7
2.1.1 Patofisiologi Osteoporosis.....	8
2.2 Diabetes Melitus.....	9
2.2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	10
2.2.2 <i>Diabetes-induced Osteoporosis</i>	11
2.3 Implan Gigi	12
2.3.1 Indikasi dan Kontraindikasi Perawatan Implan Gigi	13
2.4 Proses Osseointegrasi Implan Gigi	14
2.5 Stabilitas Primer Implan Gigi.....	16
2.6 <i>Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)</i>	17

2.7	Pembentukan / Osifikasi Tulang	18
2.7.1	Osifikasi <i>Intramembranous</i>	18
2.7.2	Osifikasi <i>Endochondral</i>	19
2.7.3	Proses Osteoblastogenesis.....	20
2.8	<i>Remodeling</i> Tulang	21
2.9	Kolagen Tipe 1	23
2.10	<i>Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (hUCMSCs)</i>	24
BAB 3 : KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....		26
3.1	Kerangka Konseptual	26
3.2	Keterangan Kerangka Konseptual.....	27
3.3	Hipotesis Penelitian.....	27
BAB 4 : METODE PENELITIAN		28
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	28
4.2	Sampel.....	29
4.2.1	Kriteria Inklusi	29
4.2.2	Kriteria Eksklusi.....	29
4.2.3	Kriteria Putus Uji	29
4.3	Besar Replikasi.....	29
4.4	Variabel Penelitian	31
4.4.1	Variabel Bebas	31
4.4.2	Variabel Terikat.....	31
4.4.3	Variabel Terkendali.....	31
4.5	Definisi Operasional Variabel.....	31
4.6	Lokasi Penelitian	32
4.7	Alat dan Bahan Penelitian	32
4.7.1	Alat Penelitian	32
4.7.2	Bahan Penelitian.....	33
4.8	Cara Kerja	34
4.8.1	Pengajuan Etik Penelitian.....	34
4.8.2	Prosedur Pengambilan Tali Pusat.....	34
4.8.3	Prosedur Isolasi dan Kultur Ekspansi hUCMSCs	35
4.8.4	Pembuatan Tikus Model Osteoporosis dan Diabetes	37
4.8.5	Prosedur Persiapan Injeksi hUCMSCs dengan Pelarut Gelatin	38
4.8.6	Prosedur Pemasangan Implan pada Tulang Femur Tikus	39

4.8.7	Prosedur Injeksi hUCMSCs dan Pelarut Gelatin pada Daerah Pemasangan Implan di Femur Tikus Osteoporosis dan Diabetes	40
4.8.8	Terminasi Hewan Coba dan Pengambilan Spesimen Penelitian.....	40
4.8.9	Pemrosesan dan Pemeriksaan Spesimen Penelitian	41
4.8.10	Pewarnaan Imunohistokimia	42
4.9	Alur Penelitian.....	43
4.10	Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data.....	44
4.11	Pengolahan dan Analisis Data.....	45
BAB 5 : HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA		46
5.1	Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia.....	46
5.2	Hasil Penelitian	47
BAB 6 : PEMBAHASAN.....		50
BAB 7 : KESIMPULAN.....		55
7.1	Kesimpulan.....	55
7.2	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA		56
LAMPIRAN.....		62

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria untuk pemeriksaan dan diagnosis pre-diabetes dan diabetes	10
Tabel 5.1	Nilai rata-rata ekspresi kolagen tipe 1. K- : kontrol negatif, KO : kontrol osteoporosis, KD : kontrol diabetes, PO : perlakuan osteoporosis, PD : perlakuan diabetes.	47
Tabel 5.2	Hasil uji <i>Shapiro-Wilk</i>	48
Tabel 5.3	Hasil uji homogenitas <i>Levene's Test</i>	48
Tabel 5.4	Hasil uji <i>Oneway Anova</i>	49
Tabel 5.5	Hasil uji LSD.	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur mikroskopis tulang normal (a) dan tulang osteoporosis (b) (van Oostwaard, 2018).....	7
Gambar 2.2 Patofisiologi hiperglikemia pada T2DM (Zheng <i>et al.</i> , 2018).....	11
Gambar 2.3 Komponen utama implan. (1) <i>implant body</i> , (2) abutmen, (3) <i>superstructure</i> (Rangarajan dan Padmanabhan, 2017).	13
Gambar 2.4 Proses osseointegrasi implan (Wang <i>et al.</i> , 2016).	16
Gambar 2.5 Fase <i>remodeling</i> tulang (Kenkre dan Bassett, 2018).....	23
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	28
Gambar 4.2 Bahan titanium implan untuk hewan coba dengan ukuran 1 x 2 mm yang telah dilakukan <i>polishing</i>	39
Gambar 4.3 Skema alur penelitian.	43
Gambar 4.4 Pembacaan indeks <i>Remmele</i> atau IRS (<i>Immuno Reactive Score</i>) (Halon <i>et al.</i> , 2012).	44
Gambar 4.5 Daerah pemeriksaan di sekitar implan gigi (J. Han <i>et al.</i> , 2016)	44
Gambar 5.1 Perbandingan ekspresi kolagen tipe 1 di antara kelompok K-, KO, PO, KD, dan PD. Ekspresi kolagen tipe 1 pada osteoblas (panah merah) ditandai dengan warna coklat kromogen.	46
Gambar 5.2 Grafik perbandingan rata-rata ekspresi kolagen tipe 1 pada kelompok K-, KO, KD, PO, dan PD.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Sertifikat Laik Etik	61
Lampiran 2 : Dokumentasi Penelitian.....	62
Lampiran 3 : Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	65
Lampiran 4 : Hasil Pembacaan Preparat	66
Lampiran 5 : Hasil Analisis Statistik	67

DAFTAR SINGKATAN

α -MEM	: <i>α-Minimum Essential Medium</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycosylation End products</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>
BMP-2	: <i>Bone Morphogenetic Protein 2</i>
BSA	: <i>Bovine Serum Albumin</i>
circRNA	: <i>Circular Ribonucleic Acid</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated Molecular Patterns</i>
DMEM/F12	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12</i>
DMSO	: <i>Dimethyl Sulfoxide</i>
EDTA	: <i>Ethylene Dianine Tetra Acetic Acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ESC	: <i>Embryonic Stem Cells</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GBPT	: <i>Gedung Bedah Pusat Terpadu</i>
GDM	: <i>Gestasional Diabetes Mellitus</i>
GnRH	: <i>Gonadotrophin-releasing Hormone</i>
Hepes	: <i>4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
hUCMSCs	: <i>Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>

IRS	: <i>Immuno Reactive Score</i>
ISQ	: <i>Implant Stability Quotient</i>
lncRNA	: <i>Long Non-coding Ribonucleic Acid</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MEM	: <i>Modified Eagle Medium</i>
miRNA	: <i>Micro Ribonucleic Acid</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
MLD-STZ	: <i>Multiple Low Dose Streptozotocin</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
Osx	: <i>Osterix</i>
Ovx	: <i>Ovariectomy</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated Molecular Patterns</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PBS	: <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RAGEs	: <i>Receptor for Advanced Glycation End products</i>
RFA	: <i>Resonance Frequency Analysis</i>
RL	: <i>Ringer Lactate</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
Runx2	: <i>Runt-related Transcription Factor 2</i>
SCRDC	: <i>Stem Cell Research and Development Center</i>
Smad	: <i>Small mothers against decapentaplegic</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
SOST	: <i>Sclerostin</i>
TC	: <i>Total Cholesterol</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming Growth Factor-β1</i>

TMJ	: <i>Temporomandibular Joint</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TRAP	: <i>Tartrate-resistant Acid Phosphatase</i>
T1DM	: <i>Diabetes Melitus Tipe 1</i>
T2DM	: <i>Diabetes Melitus Tipe 2</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>