

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN ERITROPOIETIN TERHADAP
EKSPRESI mRNA RESEPTOR MELANOKORTIN-4
(MC4R) PADA DORSAL STRIATUM MENCIT STROKE
HEMORAGIK**



INDIRA MILENIA SYAFITRI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI PRAKTIS
SURABAYA**

2022

Lembar Pengesahan

**PENGARUH PEMBERIAN ERITROPOIETIN TERHADAP
EKSPRESI mRNA RESEPTOR MELANOKORTIN-4
(MC4R) PADA DORSAL STRIATUM MENCIT STROKE
HEMORAGIK**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh :

**Indira Milenia Syafitri
NIM : 051811133003**

**Skripsi ini telah disetujui pada
12 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama



**apt. Chrismawan Ardianto, M.Sc., Ph.D.
NIP : 198402292008011003**

Pembimbing Serta



**Prof. apt. Junaidi Khotib M.Kes., Ph.D
NIP : 197010221995121001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Indira Milenia Syafitri

NIM : 051811133003

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir Skripsi yang saya tulis dengan judul :

**PENGARUH PEMBERIAN ERITROPOIETIN TERHADAP EKSPRESI mRNA
RESEPTOR MELANOKORTIN-4 (MC4R) PADA DORSAL STRIATUM
MENCIT STROKE HEMORAGIK**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila kemudian diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan/ atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat digunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 12 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Indira Milenia Syafitri

NIM. 051811133003

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Indira Milenia Syafitri

NIM : 051811133003

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak skripsi yang saya tulis dengan judul:

**PENGARUH PEMBERIAN ERITROPOIETIN TERHADAP EKSPRESI mRNA
RESEPTOR MELANOKORTIN-4 (MC4R) PADA DORSAL STRIATUM
MENCIT STROKE HEMORAGIK**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Surabaya, 12 Agustus 2022

Yang membuat pernyataan,



Indira Milenia Syafitri

NIM. 051811133003

KATA PENGANTAR

Syukur alhamdulillah, dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Segala puji penulis haturkan kepada Allah SWT, sang penguasa atas segala alam semesta beserta isinya yang telah mencurahkan rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“PENGARUH PEMBERIAN ERITROPOIETIN TERHADAP EKSPRESI mRNA RESEPTOR MELANOKORTIN-4 (MC4R) PADA DORSAL STRIATUM MENCIT STROKE HEMORAGIK”** untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah menjadi tauladan penulis dalam bertindak dan berperilaku dalam segala aspek kehidupan.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, untuk itu dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terimakasih yang tak terhingga kepada :

1. Bapak apt. Chrismawan Ardianto, S.Farm., M.Sc., Ph.D selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D selaku dosen pembimbing serta yang senantiasa meluangkan waktu dan senantiasa sabar dalam memberikan saran, masukan, dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini dengan baik. Semoga ilmu-ilmu yang Bapak sampaikan menjadi amal jariyah untuk Bapak.
2. Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan berupa fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Bapak apt. Andi Hermansyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D selaku Kepala Departemen Farmasi Praktis dan Ibu apt. Dinda Monika Nusantara Ratri, S.Farm., M.Farm. Klin. selaku Sekretaris Departemen Farmasi Praktis yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan selalu mengingatkan dalam penyusunan skripsi ini.

5. Bapak apt. Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D dan Ibu apt. Samirah, S.Si., Sp.FRS selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan kritik dan sarannya demi perbaikan skripsi ini.
6. Bapak apt. Andi Hermansyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D selaku dosen wali penulis yang telah memberikan arahan, nasihat, dan motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
7. Semua Bapak dan Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Semoga ilmu yang Bapak Ibu dosen berikan menjadi amal jariyah untuk Bapak dan Ibu.
8. Orang tua tercinta, Bapak Akhmardi (alm) dan Ibu Saneti yang telah mencurahkan kasih sayang, doa, dukungan, dan ridho kepada penulis sehingga penulis mampu bertahan dan berjuang untuk menuntut ilmu dan menyelesaikan pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga ini. Terimakasih pula kepada Mas Indra, Mbak Astha, Ezar, dan semua keluarga yang turut memberikan semangat dan motivasi tiada henti kepada penulis. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kebaikan dan merahmati mereka semua.
9. Rozi sebagai partner penelitian stroke yang telah bekerja sama dengan baik serta sangat membantu dan memberikan ide-ide kreatif selama melakukan pengumpulan data di laboratorium.
10. Tim seperjuangan, Biomedik Squad, yang telah mengukir cerita dan memberikan bantuan tanpa pamrih selama penelitian di laboratorium yakni Alda, Rima, Windy, Lely, Intan, Theresia, Lutfiatur, Salsabila, Cladita, dan Wuri. Serta kakak tingkat S2 Mas Budi, Mbak Alma, Mbak Honey, dan Mas Yusuf yang tidak pelit ilmu dan banyak berbagi pengalaman selama melakukan penelitian ini.
11. Teman belajar yakni Rizma, Nisa', dan Dhifa yang selalu menjadi tempat berkeluh kesah dan belajar bersama selama kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
12. Teman-teman kos Bu Ida 193B (Alfina, Atikah, Feira, dan Nazila) yang telah memberikan semangat dan bantuan selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, khususnya ketika masa-masa skripsi.

13. Seluruh teman kelas PHARMACC serta teman angkatan FLAKKA 2018 yang telah berjuang bersama dalam menempuh pendidikan di Farmasi ini. *Together we are stronger.*
14. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu kelancaran penyelesaian skripsi ini.

Demikian ucapan terima kasih yang bisa penulis sampaikan, semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah diberikan dengan berlipat ganda. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang kefarmasian.

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH PEMBERIAN ERITROPOIETIN TERHADAP EKSPRESI mRNA RESEPTOR MELANOKORTIN-4 (MC4R) PADA DORSAL STRIATUM MENCIT STROKE HEMORAGI

Indira Milenia Syafitri

Stroke hemoragik menjadi penyebab kematian nomor dua dan disabilitas nomor tiga di dunia. Stroke hemoragik terjadi karena pecahnya pembuluh darah di otak. Adanya perdarahan di otak mengakibatkan cedera otak dengan dua mekanisme yakni *first injury* dan *second injury*. *First injury* terjadi karena adanya akumulasi darah sehingga merubah anatomi normal otak dan terjadi peningkatan tekanan intrakranial. *Second injury* terjadi ketika darah mulai terdegradasi lalu merilis agen yang bersifat neurotoksik. Selain merilis komponen neurotoksik, *second injury* terjadi karena mediator proinflamsi yang meningkat kemudian menyebabkan edema pada otak. Salah satu bagian otak yang terdampak dari adanya stroke hemoragik adalah dorsal striatum. Dorsal striatum bertanggung jawab untuk mengendalikan fungsi motorik maupun sensorik. Ketika dorsal striatum mengalami cedera maka akan berdampak terhadap kemampuan motorik maupun sensoriknya. Selain itu, pada dorsal striatum ditemukan MC4R. MC4R merupakan reseptor dari sistem melanokortin yang salah satu ligannya adalah α -MSH. Pada suatu penelitian disebutkan bahwa neuron POMC pada hipotalamus yang merilis α -MSH ke dorsal striatum juga mengekspresikan EPOR. Dengan demikian, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian EPO rekombinan (rHuEPO) terhadap fungsi motorik, sensorik, dan ekspresi MC4R pada bagian dorsal striatum hewan coba yang mengalami stroke hemoragik.

Pada penelitian ini digunakan 5 kelompok hewan coba berupa mencit ddY yang dibagi menjadi kelompok *sham*, stroke, dan kelompok *treatment* rHuEPO 1.000 IU/kgBB, 5.000 IU/kgBB, dan 10.000 IU/kgBB. Induksi stroke hemoragik dilakukan dengan menginjeksikan 25 μ L *autologous whole blood* secara i.c.v. Pemberian rHuEPO dilakukan sebanyak 7 kali. Pemberian pertama yaitu 2 jam pasca induksi stroke kemudian dilanjutkan pemberian berikutnya sekali dalam sehari selama 6 hari berturut-

turut. Fungsi motorik dan sensorik dievaluasi pada sehari sebelum, hari ke-1, ke-3, ke-7, dan ke-14 pasca induksi stroke. Metode yang digunakan untuk mengukur fungsi motorik yakni menggunakan *ladder rung walking test*. Sementara itu, fungsi sensorik dievaluasi menggunakan metode *adhesive removal tape test*. Hasil pengukuran fungsi motorik digambarkan dengan *% error score* dan hasil pengukuran fungsi sensorik akan diperoleh data *time to touch* dan *time to remove*. Data yang diperoleh pada pengukuran fungsi motorik maupun fungsi sensorik dianalisis menggunakan *two-way ANOVA*. Kemudian pada hari ke-14, mencit di-*sacrifice* dan diambil bagian dorsal striatumnya untuk dilakukan analisis qPCR. Ekspresi mRNA MC4R dianalisis menggunakan *one-way ANOVA*.

Hasil penelitian menunjukkan adanya defisit fungsi motorik di hari pertama pada kelompok stroke ($p < 0,00001$ stroke vs *sham*). Kemudian terjadi perbaikan yang terjadi secara alamiah pada kelompok stroke hingga pada hari ke-14 menunjukkan fungsi motoriknya mendekati kelompok *sham*. Pada kelompok stroke yang memperoleh *treatment* rHuEPO berbagai dosis, defisit fungsi motorik yang terjadi tidak sebesar pada kelompok stroke. Namun secara statistika tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok stroke tanpa *treatment* dibandingkan kelompok stroke yang mendapatkan *treatment* rHuEPO. Sedangkan pada pengujian fungsi sensorik diperoleh hasil yang cukup fluktuatif. Hal ini diduga karena defisit fungsi sensorik pada model stroke hemoragik pada penelitian ini mengalami cedera multilateral. Terkait dengan ekspresi MC4R, tidak terdapat perbedaan ekspresi mRNA MC4R antara kelompok stroke tanpa *treatment* dan kelompok stroke dengan *treatment* rHuEPO.

ABSTRAK

The Effect of Erythropoietin on MC4R mRNA Expression at Haemorrhage Stroke Mice

Indira Milenia Syafitri

Haemorrhage stroke is the second leading cause of mortality and third cause of disability worldwide. Stroke haemorrhage is caused by microvascular or macrovascular rupture in the brain so that contributes to neuronal injury through neurotoxic and free radical compounds from blood residu. One part of the brain that is responsible for sensory and motor functions is the dorsal striatum. In this area, found α -msh that projected from the hypothalamus POMC neuron. This study aims to investigated the effect of rHuEPO on motoric, sensoric behavior, and melanocortin-4 receptors (MC4R) mRNA expression in the dorsal striatum on mice with haemorrhage stroke. ddY male mice were divided into five groups including a sham group, a stroke group, and treatment groups with rHuEPO. Haemorrhage stroke was induce by i.c.v. injection of 25 μ L autologous whole blood. rHuEPO was administered intraperitoneally for 7 days, starting at 2 hours after stroke induction at the dose of 1.000; 5.000; and 10.000 IU/kg. The motor function was measured using ladder rung walking test and the sensory function was measured with adhesive removal tape test a day before and 1, 3, 7, and 14 days after stroke induction. The mRNA expression level of MC4R was evaluated on day 14 using RT-PCR. The result of the study showed that stroke induction significantly decreased motor function in the haemorrhage stroke mice on day one. However, deficit motor function ameliorated from day 3 to 14. The data for the sensory function is fluctuated and showed no significant changes. Thus, it is suggested the model have a minor and multilateral injury. Treatment with rHuEPO did not show significant improvement in haemorrhage stroke. Meanwhile, the MC4R mRNA expression showed no difference between the stroke group and the treatment group.

Keywords: antiapoptosis, haemorrhage stroke, MC4R, rHuEPO

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	viii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Stroke	6
2.1.1 Epidemiologi	6
2.1.3 Faktor Risiko Stroke	7
2.1.4 Patofisiologi Stroke Hemoragik	8
2.2 Model Hewan Stroke Hemoragik	10
2.2.1 Injeksi <i>Autologous Blood</i>	10
2.2.2 Injeksi Kolagenase	10
2.3 Dorsal Striatum	11
2.4 <i>Behavioral Testing</i> Fungsi Motorik dan Sensorik	12
2.4.1 <i>Ladder Rung Walking Test</i>	12
2.4.2 <i>Narrow Beam Test</i>	12
2.4.3 <i>Adhesive Removal Tape Test</i>	13
2.4.4 <i>Cylinder Test</i>	13
2.4.5 <i>Corner Test</i>	14

2.5	Eritropoietin	14
2.5.1	Struktur EPO	14
2.5.2	Fungsi EPO	15
2.5.3	Mekanisme EPO Sebagai Neuropotektan	16
2.5.4	EPO Rekombinan.....	16
2.6	Sistem Melanokortin	17
2.6.1	Reseptor Melanokortin.....	18
2.6.2	Peran MC4R.....	19
2.7	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	19
2.7.1	Tahapan PCR	20
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		22
3.1	Alur Kerangka Konseptual.....	22
3.2	Uraian Kerangka Konseptual	23
3.3	Hipotesis.....	25
BAB IV METODE PENELITIAN		26
4.1	Jenis Penelitian.....	26
4.2	Bahan dan Alat Penelitian.....	26
4.2.1	Bahan	26
4.2.2	Alat Penelitian.....	26
4.3	Definis Operasional.....	27
4.4	Subjek Penelitian.....	28
4.5	Metode Penelitian	29
4.5.1	Rancangan Penelitian.....	29
4.5.2	Protokol Uji.....	29
4.5.3	Penyiapan Obat	30
4.5.4	Kerangka Operasional.....	31
4.5.5	Preparasi Sampel.....	33
4.5.6	Tahap Penelitian.....	34
4.5.7	Uji Statistika.....	37
4.5.8	Etik Penelitian	37
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		38
5.1.	Hasil Penelitian	38

5.1.1	Pengembangan Model Stroke Hemoragik dan Pengaruh Pemberian rHuEPO Terhadap Berat Badan Hewan Coba.....	38
5.1.2	Pengaruh Eritropoietin Terhadap Fungsi Motorik pada Hewan Coba Stroke Hemoragik dengan Metode <i>Ladder Rung Walking Test</i>	39
5.1.3	Pengaruh Eritropoietin Terhadap Fungsi Sensorik pada Hewan Stroke Hemoragik dengan Metode <i>Adhesive Removal Tape Test</i>	41
5.1.4	Pengaruh Eritropoietin Terhadap Ekspresi mRNA MC4R pada Hewan Coba Stroke Hemoragik	44
5.2	Pembahasan.....	46
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		56
6.1	Kesimpulan	56
6.2	Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN.....		643

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
IV.1 <i>Scoring ladder rung walking test</i> (Metz dan Whishaw, 2002).....	32
IV.2 Urutan primer MC4R dan β -actin	33
IV.3 Komponen reagen sintesis cDNA	36
IV.4 Komponen <i>reverse transcription reaction mix</i>	36
IV.5 Komponen reagen untuk amplifikasi	37
V.1 Nilai rata-rata <i>% error score</i> pada metode <i>ladder rung walking test</i>	39
V.2 Nilai rata-rata <i>time to touch</i> pada metode <i>adhesive removal tape test</i>	41
V.3 Nilai rata-rata <i>time to remove</i> pada metode <i>adhesive removal tape test</i>	43
V.4 Normalisasi ekspresi mRNA MC4R/ β -actin	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1 Ilustrasi melintang otak mencit.....	11
2.2 Pengujian <i>ladder rung</i>	12
2.3 Pengujian <i>adhesive removal tape</i>	13
2.4 Pengujian <i>cylinder test. Cylinder test.</i>	14
2.5 Struktur primer EPO.	15
2.6 Diagram pembelahan POMC.....	18
3.1 Alur kerangka konseptual	22
4.1 Diagram pengelompokkan hewan coba.....	29
4.2 Kerangka operasional penelitian.....	31
5.1 Profil berat badan mencit.....	38
5.2 Grafik % <i>error score</i> hasil pengujian <i>ladder rung walking test</i>	40
5.3 Grafik <i>time to touch</i> hasil pengujian <i>adhesive removal tape test</i>	42
5.4 Grafik <i>time to remove</i> hasil pengujian <i>adhesive removal tape test</i>	44
5.5 Ekspresi relatif mRNA MC4R/ β -actin pada jaringan dorsal striatum.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Sertifikat Laik Etik.....	64
2. Hasil Pengamatan Berat Badan Mencit	65
3. Analisis <i>Two-Way</i> ANOVA Berat Badan Mencit	67
4. Hasil Pengukuran % <i>Error Score</i>	68
5. Analisis <i>Two-Way</i> ANOVA % <i>Error Score</i> Dilanjutkan Dengan <i>Post Hoc Tukey</i> ...	69
6. Gambar Alat <i>Ladder Rung Walking Test</i>	72
7. Hasil Pengukuran <i>Time To Touch</i>	73
8. Analisis <i>Two-Way</i> ANOVA <i>Time To Touch</i>	74
9. Hasil Pengukuran <i>Time To Remove</i>	75
10. Analisis <i>Two-Way</i> ANOVA <i>Time To Remove</i>	76
11. Kadar mRNA Total Sampel Dorsal Striatum Mencit	76
12. Hasil qPCR dengan alat berupa <i>My Go Mini Real Time qPCR</i>	77
13. Analisis <i>One-Way</i> ANOVA Ekspresi Relatif MC4R/B-Actin	82
14. Analisis Uji Homogenitas Berat Badan Saat <i>Pretraining</i>	82
15. Analisis Uji Homogenitas % <i>Error Score</i> Saat <i>Pretraining</i>	83
16. Analisis Uji Homogenitas <i>Time To Touch</i> Saat <i>Pretraining</i>	83
17. Analisis Uji Homogenitas <i>Time To Remove</i> Saat <i>Pretraining</i>	83

DAFTAR SINGKATAN

A	: Adenin
ACTH	: hormone adrenokortikotropik
AGRP	: <i>Agouti-related peptide</i>
<i>Bcl-2</i>	: <i>B-Cell lymphoma 2</i>
C	: Cytosine atau Sitosin
cAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
cDNA	: <i>Complementary DNA</i>
CLIP	: <i>Corticotropin-Like Intermediate lobe Peptida</i>
CNS	: <i>Central Nervus System</i>
CPE	: <i>Carboxy peptidase E</i>
DALs	: <i>disability-adjusted life-years</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
dNTP	: <i>Deoxynucleoside Triphosphate</i>
EPO	: <i>Erythropoietin</i>
EPOR	: <i>Erythropoietin Receptor</i>
G	: Guanin
HO-1	: <i>heme oxygenase 1</i>
ICH	: <i>Intra Cerebral Hemorrhage</i>
IL	: interleukin
i.c.v.	: <i>intracerebroventrikular</i>
i.p	: <i>intraperitoneal</i>
JAK-2	: <i>Janus kinase-2</i>
JP	: <i>Joining Peptida</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MCR	: <i>Melanocortine Reseptor</i>
<i>MOMP</i>	: <i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MSH	: <i>Melanocyte Stimulating Hormone</i>
NO	: <i>Nitrite Oxide</i>
N-POC	: <i>N-terminal peptide</i>
PI3K	: Phosphatidylinositol 3 kinase

<i>POMC</i>	: <i>proopiomelanocortine</i>
<i>PC</i>	: <i>prohormon convertase 1 (PC1)</i>
<i>PCR</i>	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<i>RNA</i>	: <i>Ribonucleic Acid</i>
<i>ROS</i>	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
<i>STAT-5</i>	: <i>signal transducer and activator of transcription 5</i>
<i>T</i>	: <i>Timin</i>
<i>TLR4</i>	: <i>Toll like receptor</i>
<i>TNF- α</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
<i>GPCR</i>	: <i>G-protein couple receptor</i>